



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة قاصدي مرباح ورقلة

كلية العلوم التطبيقية

قسم هندسة الطرائق

مذكرة محاضرة لنيل شهادة

ماستر أكاديمي

تخصص: هندسة كيميائية

من إعداد: بن موسى فاتح

بن هاشم تهامي

تحت عنوان

دراسة الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية (الأسيتوفينون
ومشتقاته) بمحفزات بيوكيميائية ذات مصادر نباتية باستخدام
اليقطين والثوم

نوقشت بتاريخ 2019/07/06

أمام لجنة المناقشة المكونة من الأعضاء الآتية أسماؤهم :

بن زاهي خديجة	أستاذة محاضرة	جامعة قاصدي مرباح ورقلة	رئيسة اللجنة
بن فرج الله السعيد	أستاذ محاضر	جامعة قاصدي مرباح ورقلة	مناقشا
صخري لخضر	أستاذ التعليم العالي	جامعة قاصدي مرباح ورقلة	مؤطرا ومقررا

الموسم الجامعي 2018/2019

تشكرات

يقول رسول الله

(ﷺ): " لا يشكر الله

من لا يشكر الناس"

من منطلق هذا الحديث أتوجه

إلى الله تبارك و تعالی بالحمد و الثناء و الشكر كما يحبه ويرضاه على أن وفقني في

إنجاز هذا العمل، على ما فيه من ضعف البشر و قصر النظر فما كنت فيه من صواب فهو من

محض فضله سبحانه و تعالی و منه علينا، فله الحمد والشكر و نسأل الله العفو و

الغفران

أتقدم بالشكر الخاص إلى كل

الأستاذة الذين منوا علينا بمساعدتهم و توجيهاتهم القيمة و معلوماتهم النيرة ونخص بالذكر أستاذنا أستاذ

التعليم العالي لخضر صخري

وإلى كل من ساعدني في إتمام

هذا العمل المتواضع ولو بكلمة طيبة وابتسامة صادقة

إليكم كلكم أخلص التشكرات

الملخص

قمنا في مشروعنا هذا بالإرجاع اللاتناضري لكتونات بروكيرالية (مشتقات للاسيتوفينون) للحصول على كحولات كيرالية مقابلة مهمة في صناعة الصيدلانية وذلك بإتباع طرق جديدة وصديقة للبيئة حيث استخدمنا محفزات بيوكيميائية تمثلت في الإنزيمات المتواجدة في نباتات محلية (الثوم، اليقطين) مع الرج المستمر وتقنية الأمواج فوق الصوتية. مساهمة منا في هذا المجال الحيوي وإثراء وتثمين ما يحيط بنا في بيئتنا (جنوب شرق الجزائر) وفي تناولنا كمصادر لمحفزات بيوكيميائية.

الكلمات الدالة: الإرجاع اللاتناضري، كيتونات بروكيرالية، كحولات كيرالية، الثوم ، اليقطين .

Abstract

In our project, we have reduced prochiral ketones (acetophenon derivatives) to the corresponding chiral alcohols Important in the pharmaceutical industry by following a new and environmentally friendly ways where we used biochemical catalysts represented in existing enzymes in the local plants (garlic, pumpkin) with Continuous shaking and technical ultrasound. Our contribution to this vital area and enrich and valuing what surrounds us in our environment (south east of Algeria) and in our grasp as sources of stimuli Biochemical catalysts.

Key words: Asymmetric reduction, prochiral ketones, chiral alcohols, garlic, pumpkin.

Résumé

Dans notre projet, nous avons réduit les cétones prochirales (dérivés de acetophenon) aux alcools chiraux correspondants importantes dans l'industrie pharmaceutique en suivant de nouvelles et respectueuses de l'environnement façons où nous avons utilisé des catalyseurs biochimiques représentés dans les enzymes existantes dans les plantes locales (ail, citrouille) avec l'agitation continue et les ultrasons technique. Notre contribution à ce domaine vital et d'enrichir et de valoriser ce qui nous entoure dans notre environnement (sud-est d'Algeria) et à notre portée comme sources de stimuli biochimique catalyseurs.

Mots clés: réduction asymétrique, cétones prochirales, alcools chiraux, ail, citrouille.

الفهرس

02.....	المقدمة.....
	الفصل الأول: مفاهيم في الكيمياء الفراغية والتأثيرات المختلفة للكيرالية في مجالات الحياة
05.....	1.1- نبذة تاريخية عن الكيمياء الفراغية (<i>Stereochemistry</i>).....
06.....	2.1- مفاهيم و تعاريف
06.....	1.2.1- مفهوم الكيرالية (<i>chirality</i>) والمماكبات الضوئية.....
09.....	2.2.1- الإيزوميرات (المتماكبات) <i>isomers</i>
10.....	3.1- أهمية الجزيئات الكيرالية ودورها.....
10.....	1.3.1- أهمية الجزيئات الكيرالية ودورها في الفاعلية البيولوجية.....
12.....	2.3.1- أهمية ودور الجزيئات الكيرالية والآثار المترتبة عنها في مجال صناعة الأدوية
	الفصل الثاني : طرق وتقنيات تقدير وتحضير وتحليل المركبات النقية ضوئيا
15.....	1.1- متغيرات تقدير النقاوة الضوئية
15.....	1.1.1- النقاوة الضوئية.....
15.....	2.1.1- الإنتقائية الأنانتيوميرية (<i>Enantioselective</i>).....
16.....	3.1.1- الإنتقائية الدياستيروميرية (<i>Diastéréosélectivity</i>).....
16.....	2.1.1- طرق تحضير وتصنيع المركبات النقية ضوئيا
16.....	3.1.1- الطرق التحليلية لتحديد وتقدير النقاوة الضوئية.....
17.....	1.3.1- الطريقة البولا رومترية (<i>Polarimetric methods</i>).....
17.....	2.3.1- مطيافية الأشعة تحت الحمراء.....
	الفصل الثالث: مفهوم الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكينونات البروكيرالية
20.....	1.1.1- مفهوم تفاعلات الإرجاع
20.....	2.1.1- الإرجاع البيوكيميائي.....
22.....	1.2.1- الإنزيمات محفزات بيوكيميائية.....
24.....	2.2.1- آلية عمل الإنزيم.....

- 25.....3.III- الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكيتونات البروكيرالية (*prochiral ketones*)
- 25.....1.3.III- مصادر الهيدروجين في الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكيتونات
- 26.....1.1.3.III- الكحولات كمصادر الهيدروجين
- 26.....2.1.3.III- السكريات كمصادر الهيدروجين
- 27.....3.1.3.III- الاحماض الأمية كمصادر الهيدروجين
- 27.....4.1.3.III- الاحماض الكربوكسيلية كمصادر الهيدروجين
- 28.....5.1.3.III- الهيدروجين الجزئي كمصدر الهيدروجين
- 29.....2.3.III- بعض الدراسات حول الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكيتونات البروكيرالية
- الفصل الرابع (عملي): مفهوم الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للأستوفينون ومشتقاته
- 33.....1.IV- مقدمة
- 33.....2.IV- النباتات المستخدمة كمحفزات إرجاع بيوكيميائية
- 33.....1.2.IV- الثوم *Garlic* (الاسم العلمي) *Allium sativum*
- 34.....1.1.2.IV- التصنيف العلمي
- 34.....1.2.IV- فوائد الثوم
- 34.....2.2.IV- اليقطين (*Cucurbita*)
- 35.....1.2.2.IV- التصنيف العلمي
- 35.....2.2.2.IV- فوائد اليقطين للصحة
- 35.....3.IV- الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون و الكلوروأستوفينون (Ia) بإستخدام اليقطين
- 35.....1.3.IV- طريقة العمل
- 36.....4.IV- الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون والكلوروأستوفينون (Ia) ومشتقاته بإستخدام الثوم
- 36.....1.4.IV- طريقة العمل
- 36.....5.IV- تحليل النتائج بالنسبة للمركب أستوفينون
- 39.....6.IV- تحليل النتائج بالنسبة للمركب كلوروأستوفينون

41.....	حساب مردود التفاعل.
42.....	تحديد نسبة الزيادة في الأانتيومر (ee%)
43.....	حساب S و R
43.....	7.IV- ملخص النتائج
45.....	الخاتمة
46.....	المراجع

قائمة الرموز

Ar	Aryl group
De	Diastereoisomeric excess
DNA	DeoxyriboNucleic Acid
Ee	Enantiomeric excess
FDA	Food and Drug Administration
GC	Gaz Chromatography
HPLC	High Performance Liquid chromatography
Me	Methyl group
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Ph	Phenyl group
RNA	Ribonucleic Acid
SFC	supercritical Fluid chromatography
SMB	Simulated moving bed chromatographic
UV	Ultraviolet
a1	أرجاع الأستيوفينون بواسطة نبات اليقطين
a2	أرجاع الكلوروأستيوفينون بواسطة نبات اليقطين
b1	أرجاع الأستيوفينون بواسطة نبات الثوم
b2	أرجاع الكلوروأستيوفينون بواسطة نبات الثوم

الشكل	ص
الفصل الأول	
الشكل 1.1: بلورات الكوارتز	06
الشكل 2.1: بلورات ملح صوديوم أمونيوم طرطرات	06
الشكل 3.1: عدم تطابق المركبات الكيرالية	06
الشكل 4.1: صورة اليد اليمنى في المرآة	06
الشكل 5.1: عدم تطابق اليد اليمنى باليد اليسرى	06
الشكل 6.1: أمثلة لجزيئات كيرالية	07
الشكل 7.1: أمثلة لجزيئات تحوي مراكز كيرالية غير ذرة الكربون	07
الشكل 8.1: أمثلة للمركبات تحوي ذرات كربون كيرالية و لا تملك أي نشاط ضوئي (غير كيرالية)	08
الشكل 9.1: بعض المركبات الكيرالية دون وجود ذرة كربون	09
الشكل 10.1: مخطط مختلف المتماكبات (الأيزوميرات) في المركبات العضوية	10
الشكل 11.1: الأيزوميرات الضوئية لمركب كارفون <i>carvone</i> ومركب الليمونين <i>Limonène</i>	11
الشكل 12.1: الأيزوميرات الضوئية للحمض الأميني الأسبارجين <i>Asparagine</i>	12
الشكل 13.1: الأيزوميرات الضوئية للتاليدوميد	12
الشكل 14.1: الأيزوميرات الضوئية للعقار <i>albuterol</i>	13
الفصل الثاني	
الشكل 1.1: البولارومتر أو مقياس دوران مستوى الاستقطاب	17
الفصل الثالث	
الشكل 1.1: الإنتقائية التفاعلية المختلفة للإنزيمات	21
الشكل 2.1: منحني طاقة التنشيط للتفاعل المحفز بالإنزيمات	22
الشكل 3.1: تشكيل الرابطة البيبتيدية في البروتينات	23
الشكل 4.1: التسلسل الهرمي الهيكلي للإنزيم (بنى الإنزيم)	24
الشكل 5.1: انماط ترابط مادة التفاعل مع الإنزيم	25
الشكل 6.1: تجديد مرافق الإنزيم <i>NADH</i> باستخدام الكحولات كمصدر للهيدروجين	26
الشكل 7.1: تجديد مرافق الإنزيم <i>NADPH</i> باستخدام السكريات كمصدر للهيدروجين	27

- الشكل 8.III: تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الاحماض الكربوكسيلية كمصدر للهيدروجين 27
- الشكل 9.III: تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الاحماض الآمنية كمصدر للهيدروجين 28
- الشكل 10.III: تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الهيدروجين الجزيئي 28
- الشكل 11.III: الإرجاع اللاتناظري للكينونات باستخدام نبات الطماطم (*Lycopersicum esculentum*) 29
- الشكل 12.III: الإرجاع اللاتناظري الكينونات باستخدام انسجة النبات 29
- الشكل 13.III: الإرجاع اللاتناظري الكينونات باستخدام براعم الفجل المنتشة مخبريا 30
- الشكل 14.III: الانتقائية الأنايومية لخميرة الخبز في الإرجاع اللاتناظري للكينونات 31
- الفصل الرابع (عملي)
- الشكل 1.IV: طيف IR للأستوفينون (1) 37
- الشكل 2.IV: طيف IR للمركب فينيل إيثانول (a1) phenylethanol 38
- الشكل 3.IV: طيف IR للمركب فينيل إيثانول (b1) phenylethanol 38
- الشكل 4.IV: طيف IR كلورو أستوفينون (2) 39
- الشكل 5.IV: طيف IR للمركب كلورو فينيل إيثانول (a2) Chlorophenylethanol 40
- الشكل 6.IV: طيف IR للمركب كلورو فينيل إيثانول (b2) Chlorophenylethanol 40

قائمة الجداول

22	جدول 3.111 مزايا وعيوب المحفزات البيوكيميائية مقارنة بالمحفزات الكيميائية
44	جدول النتائج الخاصة بتفاعل الأستوفينون (1.1V)
44	جدول النتائج الخاصة بتفاعل كلوروأستوفينون (2.1V)

المقدمة

مقدمة عامة :

وصل التصنيع العضوي خلال السنوات الأخيرة إلى مستوى من التطور لم يكن بالإمكان تصوره قبل مائة عام، حيث إن العديد من المنتجات الصيدلانية المستعملة حالياً هي نتاج البحث الكيميائي خلال قرن ونصف ، وإن تطبيق التصنيع العضوي الحديث لم يكن مقتصرًا على الصناعات الصيدلانية بل تعداه إلى مجالات عدة مهمة في حياتنا اليومية مثل صناعة البولوميرات ، صناعة النسيج ، والمبيدات الحشرية، والصناعات الفلاحية . . . إلخ. والتطور الكبير جدا في العقود الأخيرة بين أن أغلب المواد الصيدلانية تم تحضيرها بواسطة التصنيع العضوي ، على سبيل المثال صناعة مضادات الإلتهاب وكذلك المبيدات المستخدمة في مكافحة الحشرات والأعشاب الضارة ، علما بإن التصنيع العضوي يتطلب معرفة دقيقة وواسعة، حيث أن الطرق الكيميائية المستخدمة في هذا المجال تطورت ببطء من الفضول الأكاديمي المجرى إلى تقنيات الإنتاج التطبيقي المقبول جدا، و المجالات و الاختصاصات الكيميائية مازالت تتجه وتتطور بدرجة أكبر إتجاه التعقيد ، و حقل التصنيع الكيميائي العضوي بقي حقلًا أساسيا للبحث الأكاديمي .

خلال الفترة الثانية من القرن العشرين تكونت درجة عالية من الفهم حول الموضوع ، حيث أصبحت هناك طرق تحليلية مهمة مثل (طيف NMR وطيف الكتلة وطيف IR, UV..... الخ) التي تعتبر طرق حساسة جدا تدعم البحث العلمي الأكاديمي بالمعلومات الهيكلية والميكانيكية ، وأصبح اليوم البحث العلمي أكثر تطورا وتنوعا من أي وقت مضى حيث أن العلوم الحديثة مثل علم الأحياء وعلم المادة ساهمت في تطوير هذا الحقل بمفاهيم جديدة ودقيقة إذ إستخدمت على سبيل المثال الإنزيمات والبكتيريا في إرجاع العديد من المركبات العضوية وخاصة الكيتونات. ودخل التصنيع العضوي إلى عصر جديد فأصبح بالإمكان تصنيع مركبات معقدة التركيب ونقية لدرجة كبيرة مثل المضادات الحيوية، والعقاقير المخدرة التي تم تصنيعها بطرق نصف تحويلية، ورغم مرور ما يقرب من قرنين من الزمن على إكتشاف الكيرالية، لا يزال هذا المفهوم مثير للجدل من وجهة نظر علم الكيمياء والفيزياء وعلم الأحياء وغيرها من العلوم ، ومثير للعديد من التساؤلات نظرا للدور المهم الذي تلعبه المركبات الكيرالية في الفاعلية البيولوجية وفي المجال الطبي والعلاجي، وكان هذا الدور واضحا وجليا في أعقاب الأحداث الدراماتيكية التي وقعت في الستينات (1960م) بسبب إستخدام عقار (Thalidomide) ، حيث وصف للعديد من النساء الحوامل فتسبب في تشوهات خلقية للأجنة ، حيث دلت الأبحاث على أن الإينانتيومر (S) له هو المسؤول عن ذلك ، وسحب العقار من الأسواق ، وقد تم تسويق الأدوية الرسمية لمدة طويلة بسبب التكلفة المنخفضة مقارنة بالتكلفة في حالة الأدوية التي تكون على شكل إينانتيومر منفردا ونقيا بشكل مميز .

في الوقت الحالي أصبح واضحا أن لكل إينانتيومر سلوك مختلف عن الأنانتيومر الآخر لنفس المركب ، وبالتالي لاقى موضوع فصل و تحضير كل إينانتيومر على حدى الكثير من الاهتمام في مجالات عدة

مثل مجال صناعة الأدوية والغذاء ومجال الكيمياء الحيوية وعند علماء البيئة ، حيث وفي عام 1987 م أصدرت هيئة الأدوية والصناعات الغذائية الأمريكية (FDA) تعليمات تؤكد على ضرورة أن يكون المنتج الصيدلاني إينانتيومر منفردا ونقيا بشكل مميز ، و أهتم الصيادلة و الكيميائيون بهذا الموضوع ، وأصبح تحليل الجزيئات والحصول عليها بشكل متخايل نقي ضوئيا ضروري وبالغ الأهمية في البحث الأساسي بسبب ارتباط الفاعلية البيولوجية للجزيئات العضوية بالبنية الفراغية (كيمياء فراغية الجزيئات). تزايد الطلب على المواد النقية ضوئيا في المجال الطبي ، و الفلاحي ومواد التجميل ، حيث بلغت مبيعات الأدوية الكيرالية عام 2003م مثلا 14.6مليار دولارا أمريكيا ، وتطور من (10 %) عام 1992م إلى (80%) عام 2008م، و من هنا نفهم أهمية فصل الأنانتيومرات (الأنداد) الضوئية من المزيج الراسمي، أو تحضيرها عن طريق التصنيع العضوي اللاتناظري أو الانتقائي بطرق مختلفة[1]. وبالتالي فإن تطوير طرق التصنيع العضوي وفهمها جيدا أكثر ضرورة و أهمية اليوم من أي وقت مضى وهذا ما نصبو ونتطلع إليه في بحثنا هذا، حيث قمنا بدراسة إرجاع لاتناظري لكتونات بروكيرالية (*prochiralketones*) ، وذلك باستخدام خلايا كاملة كمحفزات بيوكيميائية، إنزيمات ذات مصدر نباتي كنباتات : *Allium sativum* و *Cucurbita* لفترات زمنية مختلفة، من جهة أخذنا بعين الاعتبار تشمين ما يحيط بنا في بيئتنا جنوب شرق الجزائر من نباتات مختلفة ، حيث يكون ناتج تفاعل الإرجاع كحولات نقية ضوئيا و التي جلبت الكثير من الإنتباه بحيث توجد في بعض المركبات الطبيعية الفعالة حيويا ، كما تعتبر مركبات وسطية في تصنيع العديد من الوظائف المختلفة مثل الهاليدات ،الأمينات ، الأسترات ،الإيثراتوالثيولات و ذات أهمية كبيرة جدا في الصناعات الصيدلانية وغيرها ، كما تستخدم ككاشف كيرالي في تحديد نقاوة الأنانتيومر وفصل الأحماض من المزيج الراسمي وفي الفتح اللاتناظري لحلقات الأنميدريدوالأبيوكسيد ، بحيث تضمن بحثنا أربعة فصول :

الفصل الأول وهو فصل نظري ويتضمن مفاهيم أساسية في الكيمياء الفراغية وعلاقة الكيرالية بالفاعلية البيولوجية والحيوية و تأثيراتها في مختلف مجالات الحياة .

أما الفصل الثاني فتناولنا فيه الطرق المختلفة المستخدمة في تحضير وتصنيع وتحليل المركبات النقية ضوئيا.

أما الفصل الثالث فتناولنا فيه مفهوم الإرجاع بشكل عام والإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي والإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكتونات البروكيرالية (*prochiralketones*) بشكل خاص.

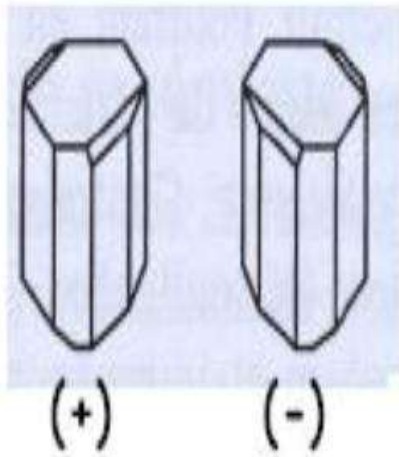
أما في الفصل الرابع تناولنا الإرجاع اللاتناظري للكتونات البروكيرالية، وذلك باستخدام محفزات بيوكيميائية (إنزيمات ذات مصدر نباتي مثل الثوم و اليقطين، وإختتمنا عملنا هذا بخلاصة عامة وشاملة مع المراجع.

الفصل الأول

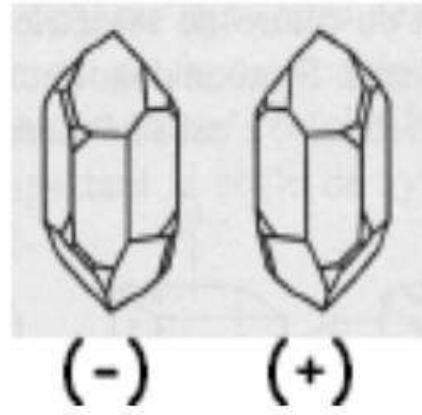
مفاهيم في الكيمياء الفراغية والتأثيرات المختلفة للكيرالية في مجالات
الحياة

1.1- نبذة تاريخية عن الكيمياء الفراغية (Stereochemistry)

بينت الكيمياء البنائية التركيبية واقتُرحت صيغ يمكن كتابتها وفق أشكال عدة (تماكب بنيوي، تماكب وظيفي.. الخ) ، حيث اقتصرَت على دراسة كيفية ترابط الذرات داخل الجزيء ولم ترعَ كيفية ترتيبها وتوضعها في الفراغ، علما بأنه العامل المهم في الفهم الصحيح لخواص الكثير من المركبات العضوية، لكن تعاون الفيزياء والكيمياء في القرن التاسع عشر ساهم كثيرا في توضيح مفهوم الكيرالية. حيث بدأ الأمر عندما اكتشف العالم الفرنسي (Etienne- Lous Malus) ظاهرة استقطاب الضوء عام 1808 م، وفي وقت لاحق في 1811م لاحظ العالم الفرنسي (Arago -Francois) المختص في المعادن أن بلورات الكوارتز كما يتضح بالشكل (1.1) تقوم بتدوير مستوى الضوء المستقطب وفي عام 1825م لاحظ العالم الفرنسي بيوت (Baptiste - Biot -Jean) وجود هذه الفاعلية الضوئية في محاليل بعض المركبات العضوية ذات أصل طبيعي [2]. واندش العلماء في ذلك الوقت وتعجبوا كيف يمكن للمركبات العضوية أن تؤثر في الضوء المستقطب وتزيحه في اتجاهين مختلفين وفسرت عندئذ الظاهرة بأن هذه المركبات ذات أصل طبيعي وتم إنتاجها من قبل الكائنات الحية . وفي عام 1849م تسأل العالم لويس باستور لماذا بارا حمض طرطريك لا يظهر أي دوران لمستوى الضوء المستقطب على الرغم من أنه يملك نفس التركيب الكيميائي لحمض الطرطريك الذي يدير مستوى الضوء المستقطب، وعند تمعنه في هذه الظاهرة ودراسته لبلورات ملح صديوم أمونيوم طرطرات، لاحظ أنها تتكون من خليط لنوعين من البلورات بحيث يكون كل نوع صورة للنوع الآخر كما يتضح في الشكل (2.1) ، وقام بفصلها يدويا وذلك باستخدام عدسة وملقط وعندما أذابها في الماء لاحظ أن محاليلها تزيح الضوء المستقطب في اتجاهين متعاكسين [3] . وفسر باستور هذه الظاهرة وأرجع سببها إلى امتلاك بلورات ملح الطرطريك جزيئات ذات خصائص كيرالية (غير متناظرة) . وفي عام 1874م كانت استنتاجات باستور دافعا قويا للعالم الهولندي فانث هوف (Vant Hoff) الذي استنتج أن ترتيب الذرات في الفراغ حول ذرة الكربون المشبعة ترتيب هرم رباعي [4] . وهذه الاستنتاجات توصل إليها في نفس الوقت العالم الفرنسي لوبل وكعرفان بقيمة إسهاماته كان فانث هوف أول من نال جائزة نوبل للكيمياء عام 1898 م، وأخيرا عام 1901م أطلق العالم الانجليزي اللورد كلفن (Lord Kelvin) مفهوم الكيرالية « chirality » على الخاصية التي تميز الأنانتيوميرات لنفس المركب، وكانت هذه المفاهيم والاستنتاجات حجر الزاوية في دراسة التركيب الثلاثي الأبعاد للمركبات العضوية والذي يعرف حاليا بالكيمياء الفراغية [5] .



الشكل 2.1: بلورات ملح صوديوم أمونيوم طرطرات



الشكل 1.1: بلورات الكوارتز

2.1- مفاهيم و تعاريف :

1 . 2 . 1 - مفهوم الكيرالية (chirality) والماكببات الضوئية:

الكيرالية مصطلح كان معروفا في الكيمياء منذ عام 1870م إلا أن الكيميائيون انتبهوا لاستخدامه و الاهتمام به منذ مئة عام تقريبا. أصل هذا المصطلح يوناني ويقصد به راحة اليد « kheir », وعرف في البداية في الكيمياء الفراغية ومركبات الكربون [6]. ولم يشار إلى أهميته في البداية والتي برزت وظهرت في نشرات علمية لاحقة [7]. وبعبارة بسيطة تعرف الكيرالية على أنها خاصية بنائية تخص المركبات الغير متناظرة و الغير متطابقة مع صورتها في المرآة الشكل (3.1) ، مثل عدم تطابق اليد اليمنى باليد اليسرى حيث عندما نتطلع إلى صورة اليد اليمنى في المرآة فإننا نلاحظ يدا يسرى الشكل (4.1) ، واليد اليمنى لا تتطابق مع اليد اليسرى الشكل (5.1) وتكون هذه الميزة بارزة بوضوح إذا حاولت أن تضع يدك اليمنى في قفاز أيسر أو العكس.

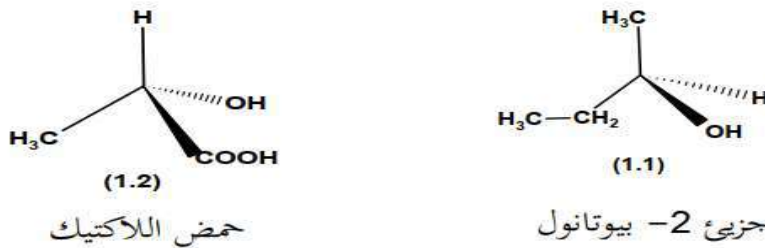


الشكل 3.1: عدم تطابق المركبات الكيرالية الشكل: 5.1: عدم تطابق اليد اليمنى باليد اليسرى الشكل: 4.1: صورة اليد اليمنى في المرآة

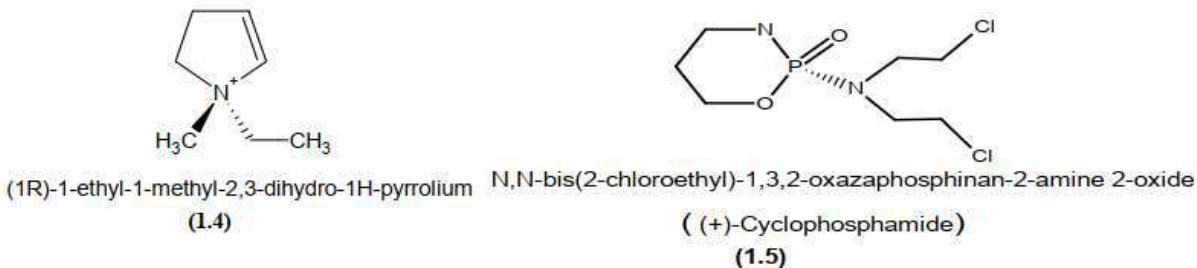
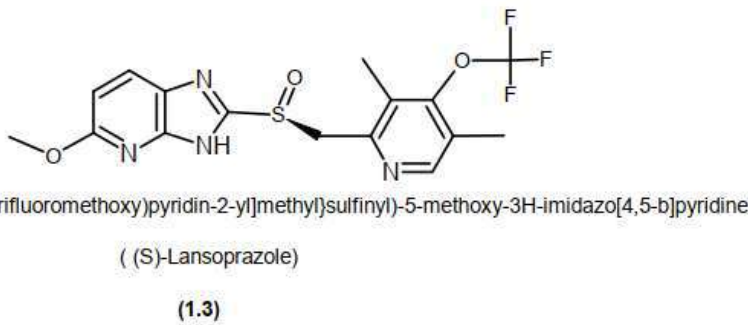
وقد صاغها كلفن في محاضراته عن الديناميك الجزيئية والنظرية الموجية للضوء و التي ذكر فيها "نصف أي شكل هندسي أو مجموعة من النقاط بالكيرالية وتقول انه يملك خواص كيرالية إذا كانت صورته في المرآة المستوية من الناحية المثالية لا تتطابق مع شكله الأصلي" [8].

... "I call any geometrical figure, or group of points, chiral, and say it has chirality, if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought to coincide with itself."

وتسمى كذلك المركبات الكيرالية بالمركبات غير المتناظرة، وهي تحتوي على كربون غير متناظر به أربعة مستبدلات مختلفة كما في جزيء 2 - بيوتانول (1.1) ، و جزيء حمض اللاكتيك (1.2) الشكل (6.1)، أو مركز آخر لعدم التناظر كالكبريت مثل (1.3) (*S-Lansoprazole*) ، أو ذرة نيتروجين مثل ايون (1.4) (*S-pyrolium*) ، أو ذرة فسفور مثل (*cyclophosphamide*) (1.5) الشكل (7.1) [9]. أو تطلق على مركبات لا تحتوي على أحد عناصر التناظر (مركز تناظر ، مستوي تناظر ، محور تناظر).

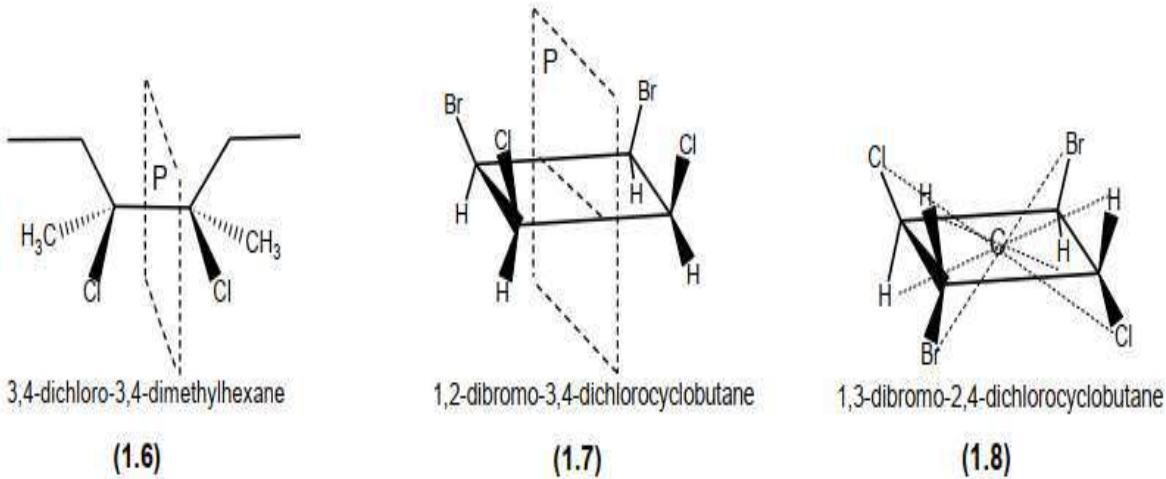


شكل 6.1: أمثلة لجزيئات كيرالية

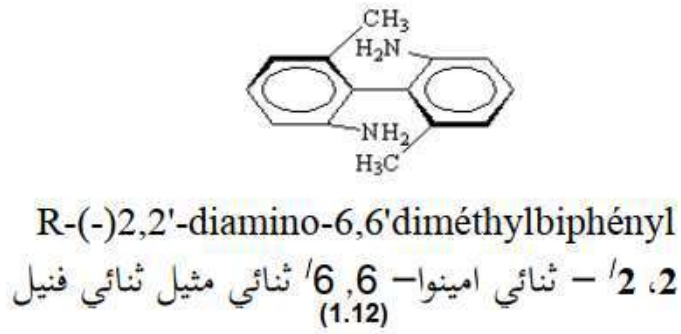
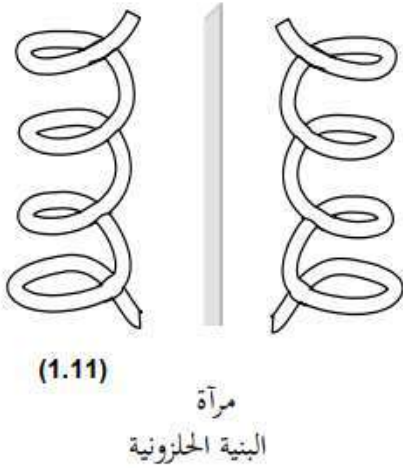
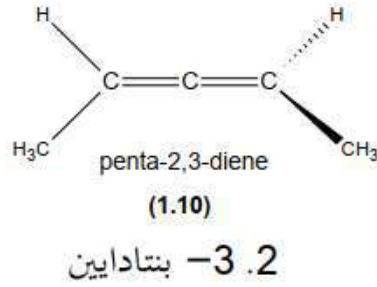
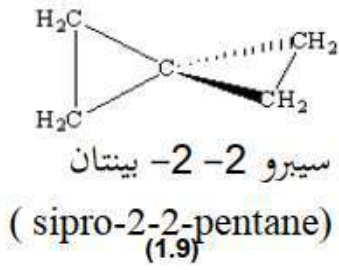


الشكل 7.1: أمثلة لجزيئات تحوي مراكز كيرالية غير ذرة الكربون

وان وجود ذرة كربون كيرالية في الجزيء (مهجنة sp^2) هو أحد دواعي ظهور الكيرالية الجزيئية في أغلب الحالات، إلا أن هناك الكثير من المركبات التي يمكن أن تحوي ذرات كربون بها أربع مستبدلات مختلفة إلا أنها لا تملك أي نشاط ضوئي (غير كيرالية) الشكل (8.1). و هذا بسبب احتوائها على أحد عناصر التناظر مثل مستوى تناظر كما في المركب (1.6) (*3,4-Dichloro-3,4-dimethylhexane*) و المركب (1.7) (*1,2dibromo-3,4dichlorocyclobutan*) بسبب امتلاكه مركز تناظر من ناحية ومن ناحية أخرى هناك مركبات تعتبر كيرالية (لا تتطابق مع صورتها في المرآة) والتي تفنقر لمثل هذه الذرات بسبب وجود عائق فراغي لا يسمح بحرية الدوران ومن أمثلتها سبيرينات (*spiranes*) (1.9) والمركبات الأليلية (*allenes compounds*) (10 . 1) والمركبات ذات البناء الحلزوني (1.11) مثل RNA و DNA والمركبات ثنائية الفينيل (*Biphenyles*) (12 . 1) الشكل (9.1) [10].



الشكل 8.1: أمثلة للمركبات تحوي ذرات كربون كيرالية و لا تملك أي نشاط ضوئي (غير كيرالية)

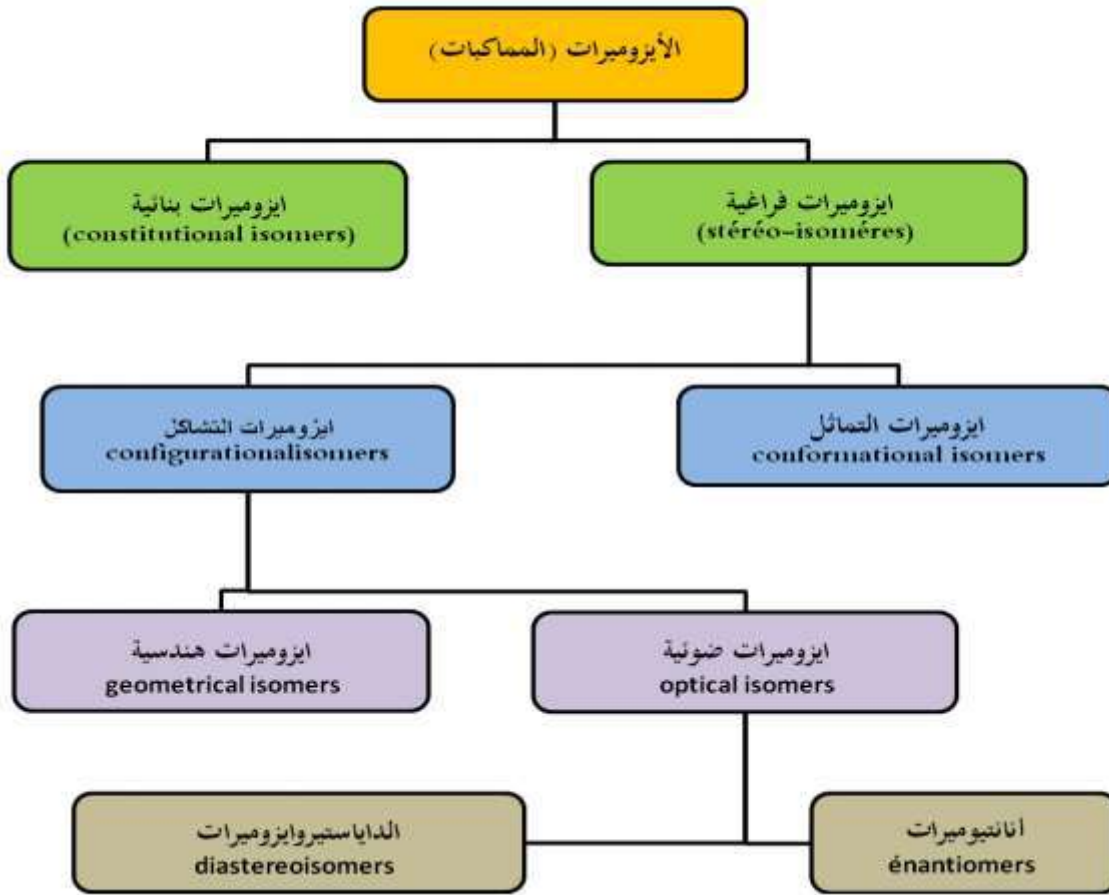


الشكل 9.1: بعض المركبات الكيرالية دون وجود ذرة كربون

ونصادف خاصية الكيرالية في حياتنا اليومية وحتى في أجسامنا فالأحماض الأمينية في البروتينات تكون كيرالية ماعدا الجلايسين وكذلك كل السكريات في RNA و DNA كيرالية. والمركبات التي تملك هذه الخاصية تكون ذات نشاط ضوئي و إذا كانت لها نفس الصيغة المحملة واختلفت في شكلها في الفراغ و إزاحتها للضوء المستقطب تسمى ايزوميرات ضوئية [7].

2.2.1- الأيزوميرات (المتماكبات) isomers

هناك بالإضافة إلى الأيزوميرات البنائية والهندسية إيزوميرات ضوئية نلخصها في المخطط التالي:



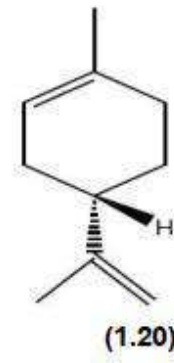
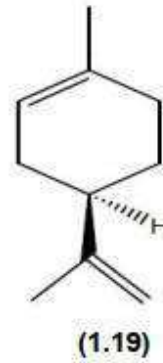
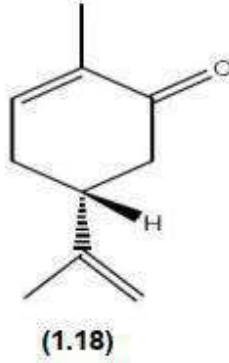
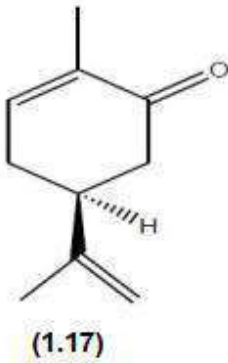
الشكل 10:1. مخطط مختلف المتماكبات (الإيزوميرات) في المركبات العضوية

3.1 - أهمية ودور الجزيئات الكيرالية

1.3.1 - أهمية الجزيئات الكيرالية ودورها في الفاعلية البيولوجية

على الرغم من أن الكيرالية ليست شرطاً أساسياً لوجود نشاط وفاعلية بيولوجية . إلا أن المركبات الكيرالية تمتاز بنشاط بيولوجي مميز ومختلف ويتعلق بكل انانتيومر منفرد وكان كل من (Piutti and Pasteur) أول من لاحظ ظاهرة النشاط البيولوجي منذ أكثر من مئة سنة حيث لاحظ أن الأنانتيومر *(S)-asparagine* ذو طعم مر بينما الأنانتيومر *(R)-asparagine* ذو طعم حلو [11]. وهي ظاهرة عامة تلاحظ في كل المركبات الكيرالية المختلفة الروائح والمبيدات الحشرية ومبيدات الأعشاب [12]. أي للمركبات الكيرالية دور مهم في إستمرار الحياة على وجه الأرض بشكلها الطبيعي لأن إستمرار الحياة وفق هذا الشكل (11.1) يتعلق بالنظم البيولوجية المختلفة الموجودة في الكائن الحي حيث أن أغلب البوليميرات الموجودة في هذه النظم كيرالية ،فمثلا الإنزيمات التي تعتبر محفزات

بيوكيميائية في الكائنات الحية مصنوعة من البروتينات ، والبروتينات في الحمض النووي (RNA) و (DNA) فالبروتينات في أجسامنا تتكون من الأحماض الأمينية ذات الهيئة مثل اليد اليسرى، في حين أن الحمض النووي (RNA) و (DNA) يتم بناؤها من الأحماض النووية التي تحوي على سكر يميني . بشكل عام للجزيئات الكيرالية دور أساسي في التأثير على وظائف الأنظمة البيولوجية، لهذا تواجه اهتماما بالغا في مختلف المجالات من قبل الباحثين و الأكاديميين .



(S)-(+)-Carvone

(R)-(-)-Carvone

(R)-(-)-Limonene

(S)-(+)-Limonene

رائحة الكروايا

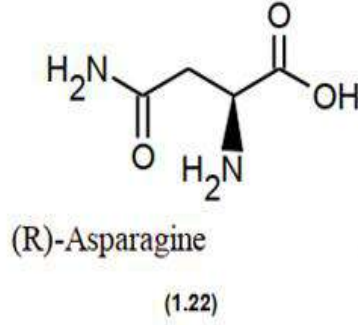
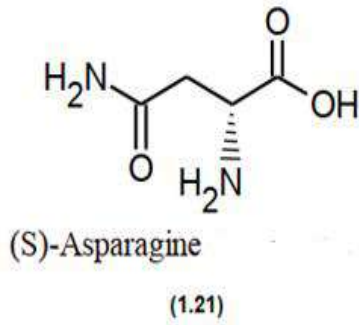
رائحة النعناع

رائحة البرتقال

رائحة الليمون

الشكل 11.1: الأيزوميرات الضوئية لمركب كارفون carvone ومركب الليمونين Limonene

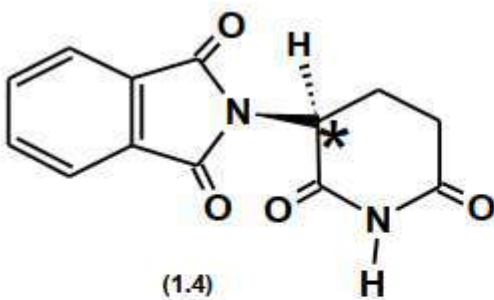
وكمثال آخر الحمض الأميني الأسبارجين (*Asparagine*) الشكل (12.1) الذي يلعب دورا مهما في التخليق العضوي للبروتين نلاحظ أن الأنانتيومر (S) (1.21) له يكون دو طعم مر بينما الأنانتيومر (R) (1.22) له طعم حلو. بشكل عام تجدر الإشارة إلى أن أكثر من 285 أزواج أنانتيومرية من مجمل (570 أنانتيومر) لها روائح مختلفة أو متفاوتة الشدة [13] .



الشكل 12.1: الأيزوميرات الضوئية لحمض الآميني الأسبارجين Asparagine

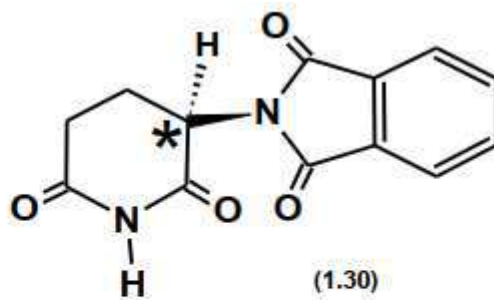
2.3.1- أهمية ودور الجزيئات الكيرالية والأثار المترتبة عنها في مجال صناعة الأدوية :

وفي مجال صناعة الأدوية والعقاقير فإن الاختلاف في الفاعلية البيولوجية والحيوية للأنانتيوميرات له أهمية قصوى في صناعة المواد والعقاقير الصيدلانية. بحيث يسمى الأنانتيومر الفعال (*eutomer*) و القليل الفاعلية او غير الفعال أو الذي له تأثيرات جانبية غير مرغوب فيها أو مختلفة يسمى (*distomer*) [14-15]. وأشهر مثال على ذلك عقار التاليدوميد (*thalidomide*) الراسمي في الستينات الشكل (13.1)، الذي وصف للنساء الحوامل كمهدئ ومعالج للقي المصاحب للحمل في فترات الصباح، حيث تسبب عام 1960 م في كارثة أدت إلى إحداث تشوهات خلقية للأطفال المولودين ، ودلت الدراسات بعد ذلك أن المتسبب في هذه الأخيرة هو الأنانتيومر (*S*)(1.4) بينما الأنانتيومر (*R*)(1.30) للتاليدوميد هو الفعال حيويًا كمهدئ و سحب هذا العقار من الأسواق.



(S)- Thalidomide

له تأثيرات مشوهة للأجنة

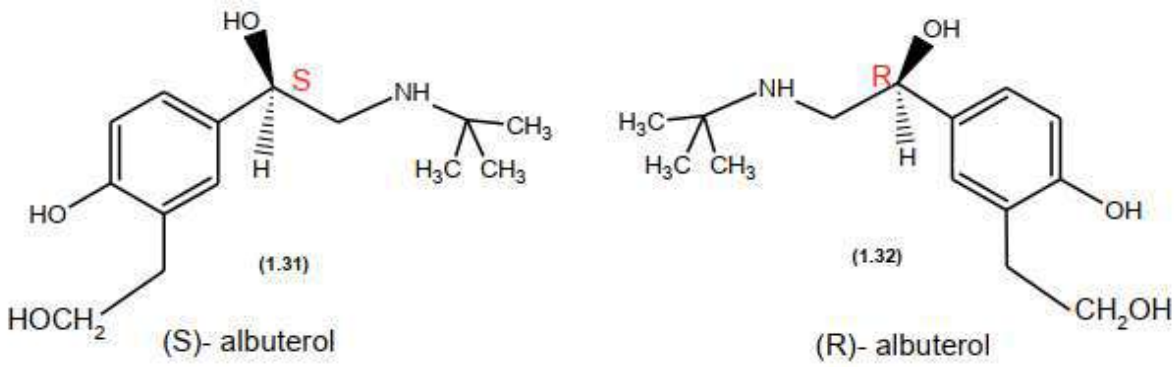


(R) -Thalidomide

مهدئ

الشكل 13.1 : الأيزوميرات الضوئية للتاليدوميد

وكمثال كذلك الدواء (*albuterol*) الذي وصف لعلاج التهاب الشعب الهوائية وعلاج الربو والذي سوق الأكثر من 40 سنة على شكل مخلوط راسيمي وقد أكتشف أن أحد انانتيوميراته (*s*)-(*albuterol*)(1.31) كما في الشكل (ا. 14) فيما بعد يزيد معدل ضربات القلب ويزيد من حدة نوبات الربو [16].



الشكل 14. ا: الايزوميرات الضوئية للمعقار *albutérol*

الفصل الثاني

طرق وتقنيات تقدير وتحضير وتحليل المركبات النقية ضوئياً

1.11 - متغيرات تقدير النقاوة الضوئية :

1.1.11 - النقاوة الضوئية : optical purity هي تعبير يستخدم لوصف أنانتيومر واحد أو مخلوط من أنانتيومورين ، فإذا كانت عينة ما نشيطة ضوئيا مؤلفة من أنانتيومر واحد قيل أنها نقية بنسبة 100%. أما إذا إحتوت العينة علي كمية من الأنانتيومر الأخر لا تكافئها موليا فإنها تظهر دورانا يختلف عن الدوران الذي يظهره الأنانتيومر النقي، لكن لا يساوي الصفر، فإنه يمتلك نقاوة أقل من 100% ويعبر عن النقاوة الضوئية بالعلاقة التالية [15].

$$pe = \frac{\alpha}{[\alpha]_D} \times 100 \dots\dots\dots 1.1$$

Pe : النقاوة الضوئية *optical purity*

زاوية الدوران المقاسة للنتاج : α

زاوية الدوران النوعي للأنانتيومر النقي: $[\alpha]_D^t$ ، (t درجة الحرارة المثوية و D طيف مصباح الصوديوم $\lambda_{max}=589mm$).

2.1.11 - الإنتقائية الأنانتيوميرية (Enantioselective)

عندما يكون التحضير العضوي له علاقة بالكيرالية فإن إنتاج أنانتيومر معين بشكل مفضل مرهون ومرتبطة ببيئة التفاعل مثل الكواشف المستعملة (مذيب ومحفز ويعتمد على قدرة الكاشف على مهاجمة أحد الجهتين (أمام *front face* أو خلف *back face*) ، ونحصل على مزيج من أنانتيومرين غير متكافئين موليا ويعطي دوران المستوي الضوء المستقطب الذي يختلف عن الدوران الذي يعطيه الأنانتيومر النقي، وإن الإنتقائية الأنانتيوميرية في هذه الحالة تقاس بالزيادة في الأنانتيومر.

(ee_s %) المعطاة بالعلاقة التالية :

$$\left. \begin{aligned} ee_s (\%) &= \frac{[S] - [R]}{[S] + [R]} \times 100 \\ ee_R (\%) &= \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 \end{aligned} \right\} \dots\dots\dots 1.2$$

[R] و [S] تركيز الأنانتيومر ذو الهيئة المطلقة S , R على الترتيب
R و S تمثل الترتيب المطلق للذرة الغير متناظرة (كيرالية في الفراغ) ، علما أنه ليس لها علاقة بإتجاه الدوران ولا يمكن تحديدها بإستخدام جهاز مقياس دوران مستوي الإستقطاب بل تحدد حديثا بعدة طرق منها على سبيل المثال إستخدام أشعة X (علم البلورات) [15].

3.1.ii - الإنتقائية الدياستيروميرية: (*Diastéréosélectivité*)

يتعلق تحضير الند المفضل بالتأثيرات الفراغية و الإلكترونية التي تسببها المجموعات المتصلة بالمركز المتفاعل، كما تتأثر بالكاشف أو المذيب المستخدم والتفاعل المؤدي إلى إنتاج دياستيريومر معين بشكل مفضل دون الآخر يقال أنه ذو إنتقائية دياستيريوميرية ويعبر عنها بالزيادة في الدياستيريومر (*diastereoisomeric excess*) (de%) وفق العلاقة التالية :

$$de\% = \frac{[X] - [Y]}{[X] + [Y]} \times 100 \dots\dots\dots 1.3$$

تركيز الدايا ستيريومر الموجود بنسبة أكبر [X]

تركيز الدايا ستيريومر الموجود بنسبة أقل [Y]

2.ii - طرق تحضير وتصنيع المركبات النقية ضوئيا :

نظرا لأهمية المركبات النقية ضوئيا في المحلات المختلفة (الصيدلي ، الفلاحي ، صناعة المبيدات وصناعة الدواء بالخصوص وغيرها) والإختلاف في الفاعلية الحيوية والبيولوجية كما ذكرنا سابقا فإن الكيميائيين والصيدالدة إهتموا بتطوير طرق الحصول عليها، وهناك ثلاث طرائق أساسية لتحضيرها وهي :

- التحضير إنطلاقا من مركبات كيرالية ذات أصل طبيعي (*chiral pool*)
- التحضير اللاتناظري إنطلاقا من مركبات بروكيرال (*prochiral substrates*).
- التحضير بفصل المزيج الراسيمي (*Resolution of racemate*)

3.ii - الطرق التحليلية لتحديد وتقدير النقاوة الضوئية

Analytical methods : determination of optical purity

إن تطور الطرق التحليلية لتحديد النقاوة الضوئية لخليط أنانتيوميرات بدأ منذ الستينات بحيث إهتم به أثناء التحضير اللاتناظري، وتسمح هذه الطرق عموما بالتقدير والتحديد الدقيق لدرجة النقاوة الضوئية للمركبات التي تعتبر عاملا بالغ الأهمية في العديد من الصناعات المختلفة وخصوصا الصناعة الصيدلانية ومن بين هذه الطرق نذكر ما يلي :

1.3.11 - الطريقة البولارومترية : (Polarimetric methods)

وهي الطريقة الكلاسيكية و الأكثر إستعمالاً في تحديد النقاوة الضوئية لخليط أنانتيوميرات بحيث يستخدم فيها جهاز المقطاب (البولارومتر أو مقياس دوران مستوى الإستقطاب) الشكل (1.11). وبه يتم قياس أثر الأنانتيوميرات على الضوء المستقطب في مستوي والدوران المحدد والذي يعطى بالعلاقة التالية :

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha'}{l \times c}$$

حيث $[\alpha]_{\lambda}^t$ الدوران النوعي، و له الدوران المشاهد α' ، و التركيز c بالغرام لكل لتر، و طول الأنبوب (دسم) ويعتمد الدوران النوعي على درجة الحرارة t وطول موجة الضوء المستخدمة ولهذا يجب تحديدهما بدقة . و إذا كان تدوير المحلل لاستعادة مستوى الضوء المزاح من قبل المادة النشيطة ضوئياً باتجاه عقارب الساعة فإن المركب يميني الدوران (+) و إذا كان العكس يكون يساري الدوران (-).



الشكل 1.11: البولارومتر أو مقياس دوران مستوى الإستقطاب

2.3.11 - مطيافية الأشعة تحت الحمراء (IR)

مطيافية الأشعة تحت الحمراء أو علم الأطياف ما تحت الحمراء هو أحد فروع علم الأطياف الذي يتعامل مع المنطقة تحت الحمراء من الطيف الكهرومغناطيسي. ويشمل مجموعة من التقنيات، وأشهرها مطيافية الإمتصاص (بالإنجليزية: Absorption spectroscopy). وتستعمل هذه المطيافية في تعيين العناصر الكيميائية في المركبات قيد الدراسة. وهي تستخدم بصفة رئيسية في علم الفلك المعرفة و عناصر المواد الموجودة في مناطق معينة من الكون ، كما لها إستخدامات أخرى في نطاق التحليل الكيميائي. فبواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء يمكن التعرف على الميثيلين والتفرقة بين الألكينات و المواد العضوية العطرية . ويمكن الإطلاع على جدول الإرتباط لمطيافية الأشعة تحت الحمراء الذي يبين خصائص مواد

عديدة يمكنها إصدار و إمتصاص أشعة تحت الحمراء تميزها ، مثل بصمة الإصبع للإنسان. ويدرس علم الأطياف ما تحت الحمراء تفاعل المادة نتيجة الأشعة تحت الحمراء و تستخدم الموجات الكهرومغناطيسية ذات طول الموجة بين الحدود المرئية للضوء وهي في حيز أطوال الموجة بين 800 نانومتر حتى أقصر الموجات الدقيقة حوالي 1 ملليمتر .

الفصل الثالث

مفهوم الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكيتونات البروكيرالية

1.111- مفهوم تفاعلات الإرجاع :

تفاعل الإرجاع هو تفاعل عكس تفاعلات الأكسدة ويمكن أن يعرف بأنه نقصان في رقم التأكسد لعنصر معين ، وفي الكيمياء المعدنية يعرف على أنه اكتساب الكترولونات (فمثلا Fe^{3+} يكتسب الكترولونات ويرجع إلى Fe^{2+})، و في الكيمياء العضوية تفاعل الإرجاع في الغالب يكون مصحوب بإضافة ذرات هيدروجين أو نزع ذرة أو أكثر من ذرات الأوكسجين (فمثلا الحمض العضوي يرجع إلى كحول وهذا الأخير يرجع إلى ألكان ، وأكسيد الأمين يرجع إلى أمين ..) أو نزع ذرة أخرى (فمثلا مركب هاليد ألكيل يرجع إلى ألكان). وبشكل عام يمكن أن يعرف تفاعل الإرجاع بأنه عبارة عن تفاعل يتم فيه نزع ذرات كهروسلبية كالأوكسجين أو هالوجين أو إضافة هيدروجين [15]. وإن تفاعلات الإرجاع (الإختزال) مفيدة من الناحية التخليقية وذات فوائد جمة وتستخدم على نطاق واسع في التحضير العضوي الأساسي والبتروكيميائي [17]. وسنقتصر في دراستنا على تفاعلات الإرجاع بإضافة الهيدروجين والتي تسمى بالهدرجة و التي تكون بشكل عام على نوعين هدرجة غير متجانسة وفيها يكون المحفز والمركب المتفاعل يشكلان طورين مختلفين و هدرجة متجانسة و فيها يكون المحفز والمركب المتفاعل يشكلان طوراً واحداً ، كما يمكن إن تصنف عملية الإرجاع إلى نوعين حسب طبيعة المحفز فيكون هناك الإرجاع الكيميائي و البيوكيميائي. في الكيمياء العضوية هناك طرق عدة للإرجاع عامة وخاصة بحيث نجد لكل طريقة سلبياتها وإيجابياتها [18, 19].

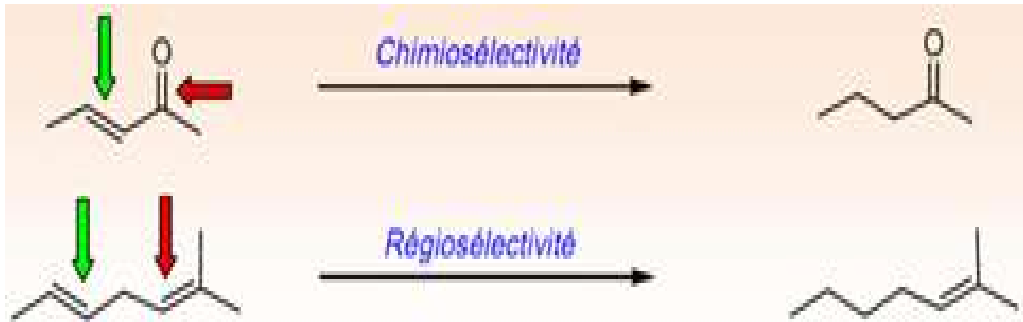
2.111- الإرجاع البيوكيميائي:

تعرف التفاعلات البيوكيميائية بشكل عام بأنها إستخدام الإنزيمات أو خلايا كاملة (حيوانية أو نباتية) كمحفزات لأغراض صناعية . وقد إستخدمت لمئات السنين في إنتاج الكحول عن طريق التخمر والجبن عن طريق الكبح الإنزيمي لبروتينات الحليب ، وفي العقود الأخيرة وبسبب فهم العلاقة بين هيكل البروتين ووظيفته زاد تطبيق المحفزات البيوكيميائية على نطاق واسع حيث تنفذ التفاعلات المحفزة بيوكيميائياً في مجال صناعة الأدوية والصناعات الكيميائية والزراعية والغذائية [20]. وعلى غرار المحفزات الكيميائية (المتجانسة و غير المتجانسة) فإن المحفزات البيوكيميائية تزيد من معدل سرعة التفاعل لكن دون أن تؤثر في ترموديناميكية التفاعل وعلى الرغم من ذلك لها ميزات وعيوب مقارنة بالمحفزات الكيميائية نلخصها في الجدول.[21](1.111)

جدول 1.111: مزايا وعيوب المحفزات البيوكيميائية مقارنة بالمحفزات الكيميائية

المزايا	العيوب
1. أكثر فاعلية (تتطلب تركيز أقل من الإنزيم)	1. حساسة اتجاه المتفاعل ويمكن أن تثبيط المنتج .
2. يمكن تعديلها لزيادة الانتقائية، والاستقرار، والنشاط	2. المذيبات المستخدمة عادة المياه (نقطة غليان وحرارة التبخر عالية)
3. تمتاز بانتقائية عالية ومعتبرة ومتنوعة	3. توجد في الطبيعة على شكل أنتيومر واحد فقط
انتقائية كيميائية (chemo-selectivity)	4. مناطقها الفعالة محدودة لأنها تتشوه بالحرارة العالية ودرجة الحموضة
انتقائية موضعية (regio-selectivity)	
انتقائية دايستيرية (diastereo-selectivity)	
انتقائية انانتيومرية (enantio-selectivity)	
4. ظروف التفاعل أكثر اعتدالا (عادة في نطاق درجة الحموضة من 5-8 ودرجات حرارة 20-40 درجة مئوية)	
5. صديقة للبيئة (تتحلل تماما في البيئة)	

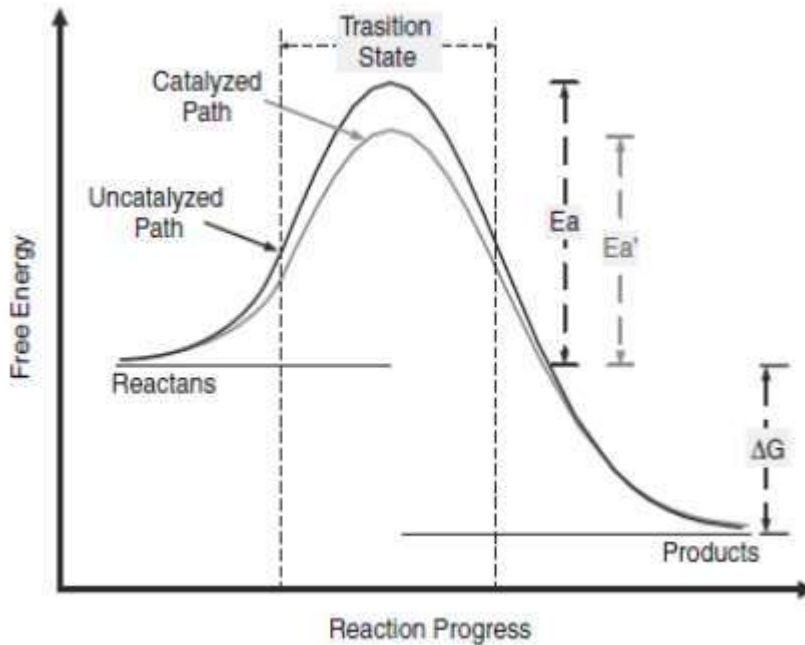
وعلى الرغم من هذه العيوب إلا أن المحفزات البيوكيميائية وخاصة الإنزيمات تساعد على تسريع معدل التفاعل ولا تستهلك خلال التفاعل ولا تؤثر على الناتج النهائي وخاصة بعد التغلب على هذه العيوب باستخدام الأساليب الوراثية وتحقيق ظروف مناسبة للتفاعل، كما استخدمت خلايا كاملة نباتية أو حيوانية كمحفزات بيوكيميائية وخاصة عند صعوبة عزل الإنزيم رغم أن غشاء الخلية يمكن أن يتصرف ككتلة عازلة بين الإنزيم والمتفاعل. وقد استخدمت الإنزيمات والخلايا الكاملة في تفاعلات الإرجاع بشكل خاص وللعديد من المركبات نظرا للميزات المذكورة أعلاه وخاصة الإنتقائية التفاعلية المختلفة التي تمتاز بها والموضحة الشكل (1.111) [22]. كما أن إستعمالها أقل خطورة وأقل تلويثا للبيئة، وتستهلك طاقة أقل من التركيب العضوي الكيميائي التقليدي خاصة التي تستعمل فيها المعادن الثقيلة [23].



الشكل 1.111: الإنتقائية التفاعلية المختلفة للإنزيمات

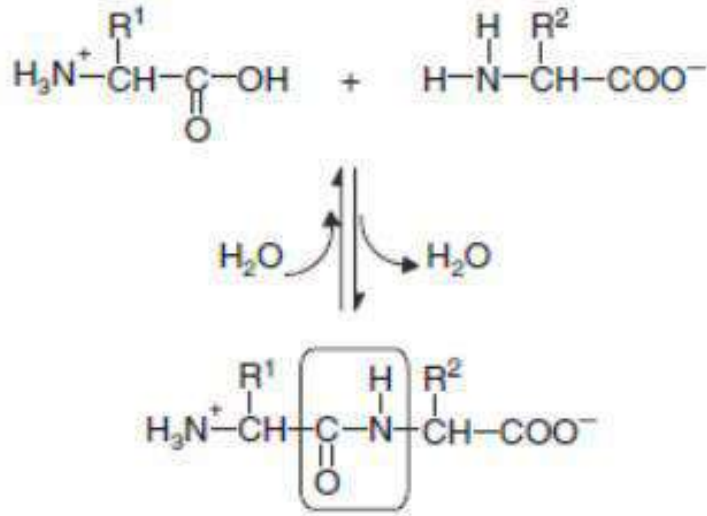
1.2.1.3 - الإنزيمات محفزات بيوكيميائية

الإنزيم (*Enzyme*) هو عامل ذو تركيب بروتيني عالي الوزن الجزيئي ، وتم التأكد من ذلك بعد عام 1929 م حيث حاز العالم سمنر (*Sumner*) على جائزة نوبل للعلوم لفصله لإنزيم (*Urease*) بصورة بلورية نقية من أنسجة بعض النباتات وتؤكد من احتواء جزيء الإنزيم على بروتين. و كغيره من البروتينات يتألف الإنزيم من اتحاد عدد كبير من الأحماض الأمينية تكون فيما بينها سلسلة أو أكثر من عديد الببتيد، وتوجد الأحماض الأمينية في هذه السلاسل وفق تتابع معين خاص بكل إنزيم مما يؤدي في النهاية إلى تركيب فراغي محدد يمكن الإنزيم من القدرة على تسريع حدوث تفاعل خاص به، وتتشابه الإنزيمات في فعلها مع العوامل المساعدة الكيميائية الأخرى، إذ أنها تشارك في التفاعل دون أن تغير بنتيجته، أي أنها تعود في نهاية التفاعل إلى وضعها الأصلي الذي كانت عليه قبل بدء التفاعل، لكنها تمتاز عن العوامل المساعدة الأخرى بكفاءتها العالية، فلإنزيمات قدرة فائقة على تسريع التفاعلات الكيميائية وتقليل طاقة التنشيط اللازمة لحدوث التفاعل [24-26]. كما يتضح في المخطط الشكل (2.1.3).



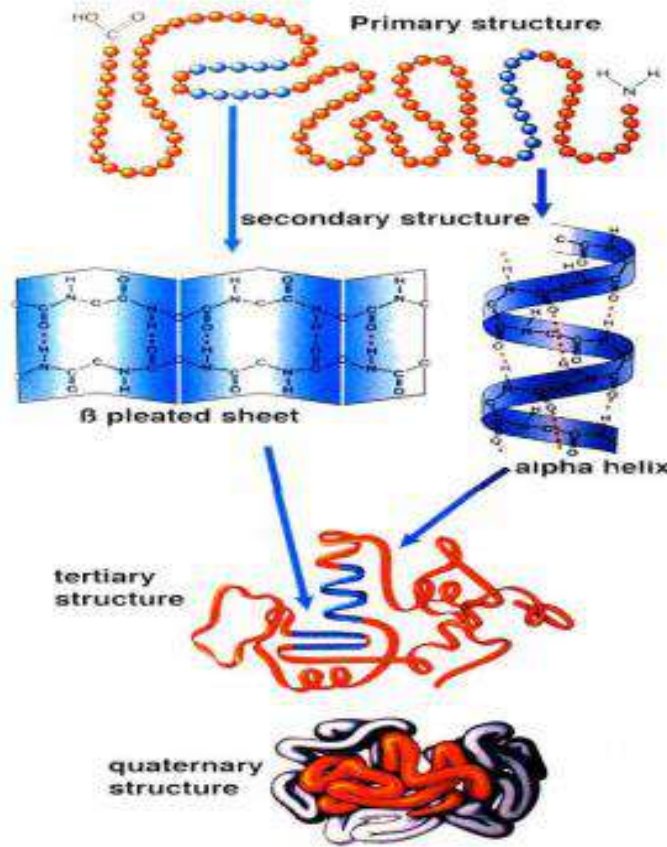
الشكل 2.1.3: منحني طاقة التنشيط للتفاعل المحفز بالإنزيمات

و معظم سلوك الإنزيمات تكون تبعا لبنيتها الجزيئية و الإنزيمات عبارة عن بروتينات تتكون من أحماض أمينية يتراوح عددها من مئة إلى عدة مئات وبالتالي هذه الأخيرة تساهم في سلوك الإنزيمات من خلال الرابطة الببتيدية التي يتم تشكيلها بين ذرة الكربون في مجموعة كربوكسيل الحمض الأميني وذرة النتروجين في مجموعة α -أمينية الشكل (3.1.3) ، ووفقا لطبيعة الجذر (R) يمكن أن تكون الأحماض الأمينية قطبية أو غير قطبية وتوزعها على طول سلسلة البروتين يحدد سلوكها [27].



الشكل 3.111: تشكيل الرابطة الببتيدية في البروتينات

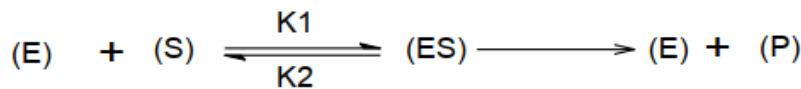
وتجدر الإشارة إلى أن التتابع الخطي للروابط الببتيدية على شكل مستقيم تشكل البنية الأساسية للإنزيم (التركيب الأولي) (*Primary Structure*) ، و هذا التركيب لا يبقى خطيا بل السلسلة الببتيدية تلتف وتتنثني حول بعضها بواسطة روابط هيدروجينية مشكلة شكلا لولبيا ويمثل البنية الحلزونية α (*alpha helix*) وعلى شكل صفائح وتمثل البنية الورقية (*beta sheet*) β وهو ما يعرف بالبناء أو بالتركيب الثانوي (*Secondary Structure*) ، ثم يتضاعف طي والتفاف السلاسل الببتيدية فنحصل على شكل ذا أبعاد ثلاثية يتكون من مجموعة معقدة نسبيا من البنى الحلزونية α هو الورقية β ، وهو ما يعرف بالتركيب الثالث للبروتينات (*Tertiary Structure*) وتكون هذه البنية مستقرة بسبب وجود الروابط الهيدروجينية والروابط الأيونية (بين الوظائف السالبة والموجبة) وكذلك الجسور الكبريتية (حمضين أميين من نوع *Cys*) حيث تتكون المراكز النشطة على سطح الإنزيم ، ثم تتحد عدة متعددات ببتيد ذات بنية ثالثة لتشكيل بنية تعرف بالمستوى الرابع كما يتضح في الشكل (3.111)[28].



الشكل 4.111: التسلسل الهرمي الهيكلي للإنزيم (بنى الإنزيم)

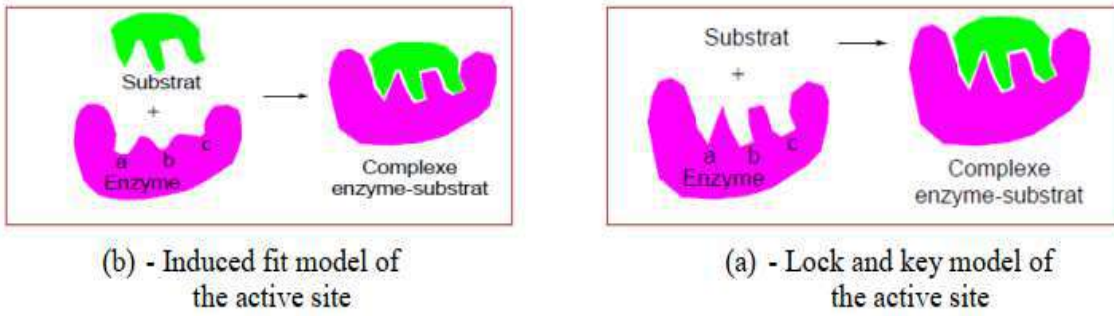
2.2.111 - آلية عمل الإنزيم

إن المركز النشط (*Active Site*) على سطح الإنزيم (E) هو المنطقة التي ترتبط فيها مادة التفاعل (S) مع الإنزيم وهي مكان خاص نتج عن البنية الثالثة والرابعة لجزء الإنزيم ويتميز بخصائص كهربائية إلكترونية وكيميائية معينة ويمكن توضيح معادلة التفاعل على النحو التالي :



وقد شبهت العلاقة قديما بين الموقع النشط ومادة التفاعل بعلاقة القفل والمفتاح لكن حديثا إتضح أنه يمكن للموقع النشط في الإنزيم أن لا يثبت على شكل واحد وتركيب واحد مثل القفل، لكن يمكن أن يكون مرنا ويتغير لكي يلائم مادة تفاعل في ظروف مختلفة و أكثر من مادة تفاعل في بعض الأحيان . وفي عام 1963 م أشار كوشلانند (*Koshland*) إلى أن المركز النشط في الإنزيم ليس كقالب ثابت الأبعاد، وإنما يعتبر ذا مرونة تجعله قادر على التكيف مع مادة التفاعل، وتعرف نظريته " التوافق

المتكيف" (*fit theory-Induced*) أو نظرية التوافق المستحث وبالتالي فإن إرتباط مادة التفاعل بالإنزيم تكون وفق نمطين الشكل (5.III)[29].



الشكل 5.III: أنماط ترابط مادة التفاعل مع الإنزيم

وإن إرتباط الإنزيم بمادة التفاعل عند المواقع النشطة يكون بعدة طرق أهمها تكوين روابط هيدروجينية أو روابط أيونية لا قطبية أو عن طريق ميول كهربائية معينة، وتعتبر المجموعات الأمينية ذات أهمية حيوية في عملية الإرتباط، وهي تخضع عند المركز النشط للإنزيم إلى نظم خاصة تتجدد بالأبعاد الثلاثة لجزيء البروتين.

3.III - الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكينونات البروكيرالية (*prochiral ketones*)

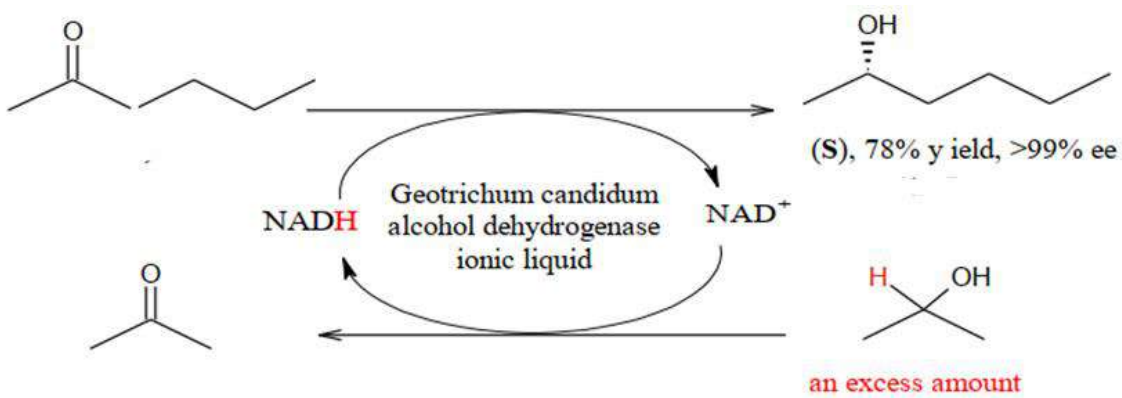
لقد أحرز الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكينونات البروكيرالية من أجل إنتاج الكحولات المقابلة والنقية بصريا تقدما واسعا و أصبح من الممكن الحصول على مردود جيد للتفاعل ونقاوة بصرية مرتفعة للنواتج وبطريقة آمنة بيئيا باستخدام العديد من محفزات الإرجاع البيوكيميائية، مثل الإنزيمات والخلايا الكاملة من الكائنات الحية [31]. وإن تفاعلات الإرجاع باستخدام هذه العوامل تحتاج إلى مصادر للهيدروجين من أجل إعادة تدوير وتجديد مرافق الإنزيم والتي نتطرق إليها في الفقرة الموالية.

1.3.III - مصادر الهيدروجين في الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكينونات.

يمكن إستخدام العديد من المركبات مثل الكحولات (الايثانول و 2- بروبانول)، السكريات (الجلوكوز ، والجلوكوز 6 فوسفات (*G6P*)، والجلوكوز -6- كبريتات) والأحماض الكربوكسيلية (حمض الفورميك)، والأحماض الأمينية (حمض الجلوتاميك) كمصادر للهيدروجين في تفاعلات الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكينونات كما يتضح من الأمثلة التالية.

1.1.3.111- الكحولات كمصادر الهيدروجين

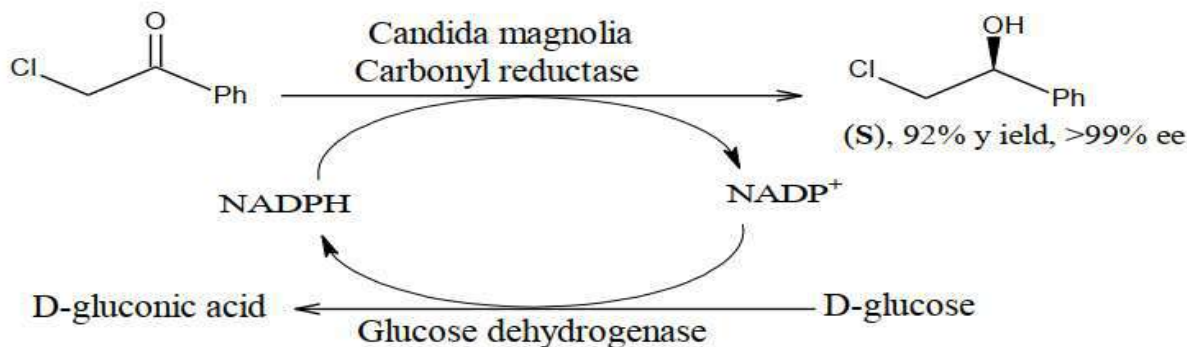
الكحولات مثل الإيثانول (*ethanol*) و -2- بروبانول (*2-propanol*) إستخدمت بشكل واسع كمصادر للهيدروجين من أجل إعادة تدوير وتحديد مرافق الإنزيم في تفاعلات الإرجاع اللاتناظري المحفزة ب (*alcohol dehydrogenase*) حيث تضاف بكمية فائضة من أجل إزاحة التوازن ناحية إنتاج الكحول النقي بصريا . وكمثال على ذلك إستخدام الكحول -2- بروبانول في تفاعل إرجاع الهكسانون (*hexanone*) إلى (S)-2-هكسانونول (*2-hexanone*) بمرود تفاعل (78%) ونسبة نقاوة بصرية (99%) بإستخدام (*alcohol dehydrogenase*) في (*Geotrichum candidum*) مع "NAD" في السائل الأيوي كما بالشكل (6.111)[32].



الشكل 6.111: تجديد مرافق الإنزيم NADH بإستخدام الكحولات كمصدر للهيدروجين

2.1.3.111- السكريات كمصادر الهيدروجين

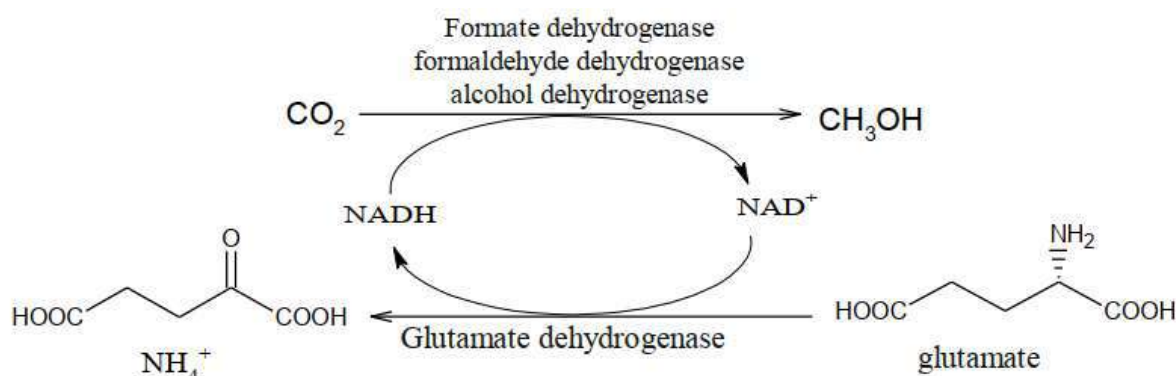
من بين السكريات التي إستخدمت على نطاق واسع كمصادر للهيدروجين وإعادة تحديد مرافقات الإنزيم الجلوكوز (*Glucose*) وجلوكوز -6- فوسفات (*G6P*) (*glucose - 6 - phosphate*) . على سبيل المثال إرجاع الكينونات بإنزيمات الإختزال التي مصدرها (*Candida magnoliae*) وفق إنتقائية بصرية (*anti-Prelog*) والتي تمت بمساعدة (*D - glucose*) كما هو موضح بالشكل (7.111)[33].



الشكل 7.111: تجديد مرافق الإنزيم NADPH باستخدام السكريات كمصدر للهيدروجين

3.1.3.111- الأحماض الأمينية كمصادر الهيدروجين

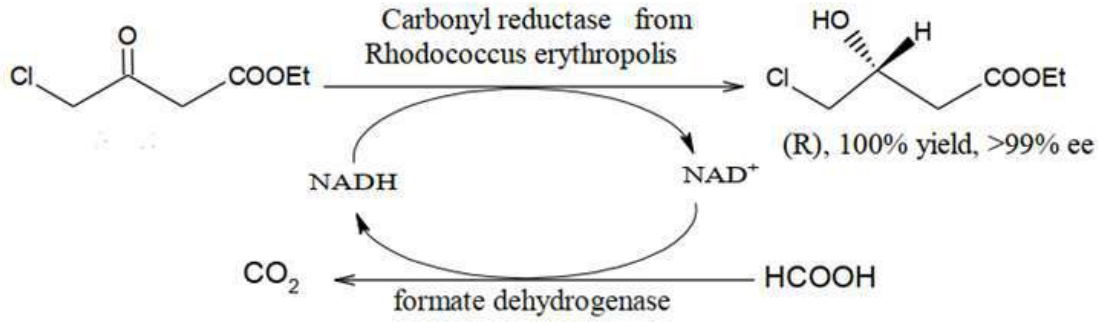
تستخدم الجلوتامات النازعة للهيدروجين (*Glutamate dehydrogenase*) لإعادة تجديد *NADH* على سبيل المثال إرجاع ثاني أكسيد الكربون إلى ميثانول عن طريق حمض الفورميك والفورمالدهيد وفق نظام متعدد الإنزيم حيث يتم تحول الشكل المؤكسد المرافق للإنزيم (*NAD*) إلى الشكل المرجع (*NADH*) [34]. كما بالشكل (8.111).



الشكل 8.111: تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الأحماض الأمينية كمصدر للهيدروجين

4.1.3.111- الأحماض الكربوكسيلية كمصادر الهيدروجين

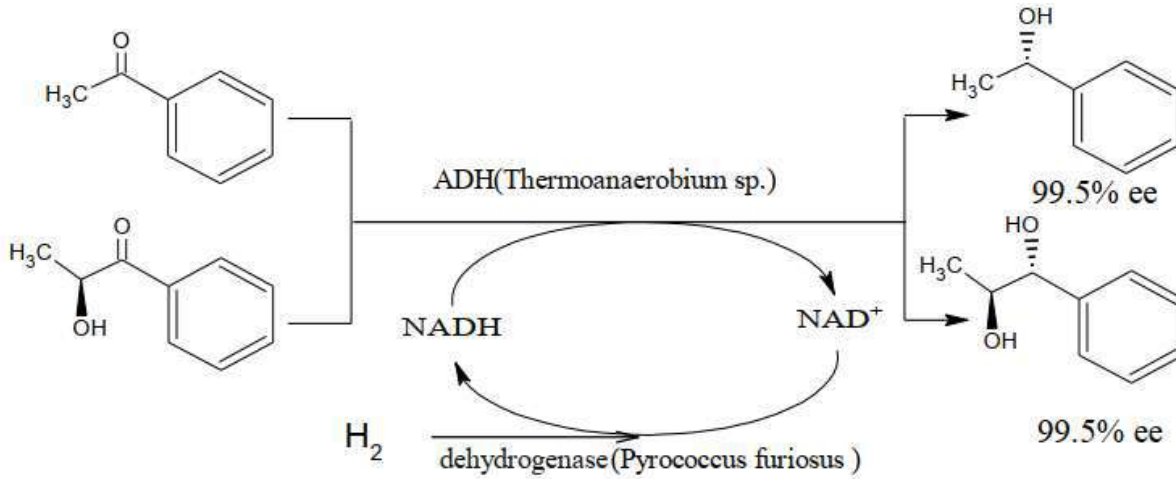
يعتبر حمض الفورميك (*formic acid*) من بين الأحماض الكربوكسيلية التي استخدمت على نطاق واسع كمصادر للهيدروجين وإعادة تجديد مرافقات الإنزيم وكمثال إرجاع *4-chloro-3 oxobutanoate* باستخدام بكتيريا (*Rhodococcus erythropolis*) كما بالشكل (9.111) [35].



الشكل 9.iii: تجديد مرافق الإنزيم NADH بإستخدام الأحماض الكربوكسيلية كمصدر للهيدروجين

5.1.3.iii-الهيدروجين الجزئي كمصدر الهيدروجين.

أستعمل الهيدروجين الجزئي لإعادة تجديد مرافق الإنزيم. على سبيل إنزيم *hydrogenase* القابل للذوبان (EC.1.18.99.1) من سلالات بحرية مثل (*Pyrococcus furiosus*) (*PF HaseI*) يستعمل كمحفز حيوي في إنتاج وتحديد NADPH بإستعمال الهيدروجين الجزئي. وبإستخدام إنزيمات (*alcohol dehydrogenase*) إعتماذا على (*Thermoanaerobium. sp*) مع (*PF HaseI*) تم إرجاع الأستوفينون ومشتقاته وفق التفاعل الموضح بالشكل (10.iii) [36].



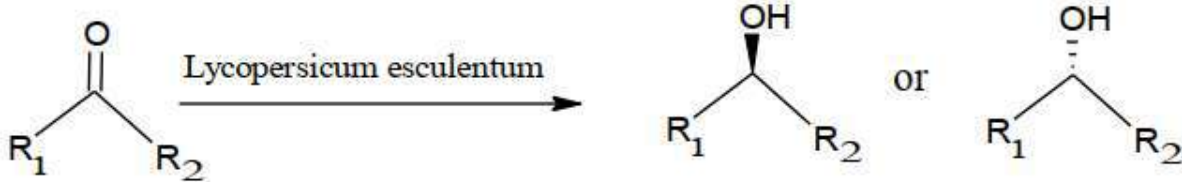
الشكل 10.iii: تجديد مرافق الإنزيم NADH بإستخدام الهيدروجين الجزئي

2.3.iii-بعض الدراسات حول الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكيتونات البروكيرالية

تم إستعمال العديد من المحفزات البيوكيميائية في تفاعلات الإرجاع اللاتناظري للكيتونات ، مثل الإنزيمات المعزولة ، والميكروبات، والخمائر والفطريات ، والخلايا النباتية الكاملة وكانت هذه الأخيرة أكثر فائدة وتطبيق من الإنزيمات المعزولة نظرا لإحتوائها العديد من الإنزيمات التي تحفز تفاعلات

مختلفة من ناحية ولعدم حاجتها لمجدد مرافق الإنزيم في أغلب الأحيان وتوفرها على نطاق واسع وبتكلفة منخفضة جدا [30].

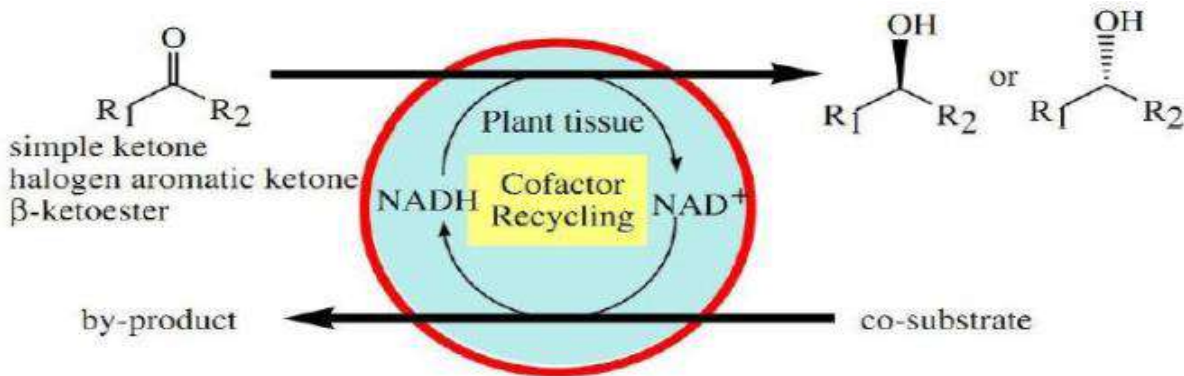
فقد استخدم نبات الطماطم (*Lycopersicum esculentum*) من قبل (*Kandarpa Phukan*) وزملاءه عام 2012 م كمحفز بيوكيميائي في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية، الشكل (11.iii) [37].



$R_1, R_2 = \text{aliphatic, aromatic, unsaturated, saturated, cyclic etc.}$

الشكل 11.iii: الإرجاع اللاتناظري للكيتونات باستخدام نبات الطماطم (*Lycopersicum esculentum*)

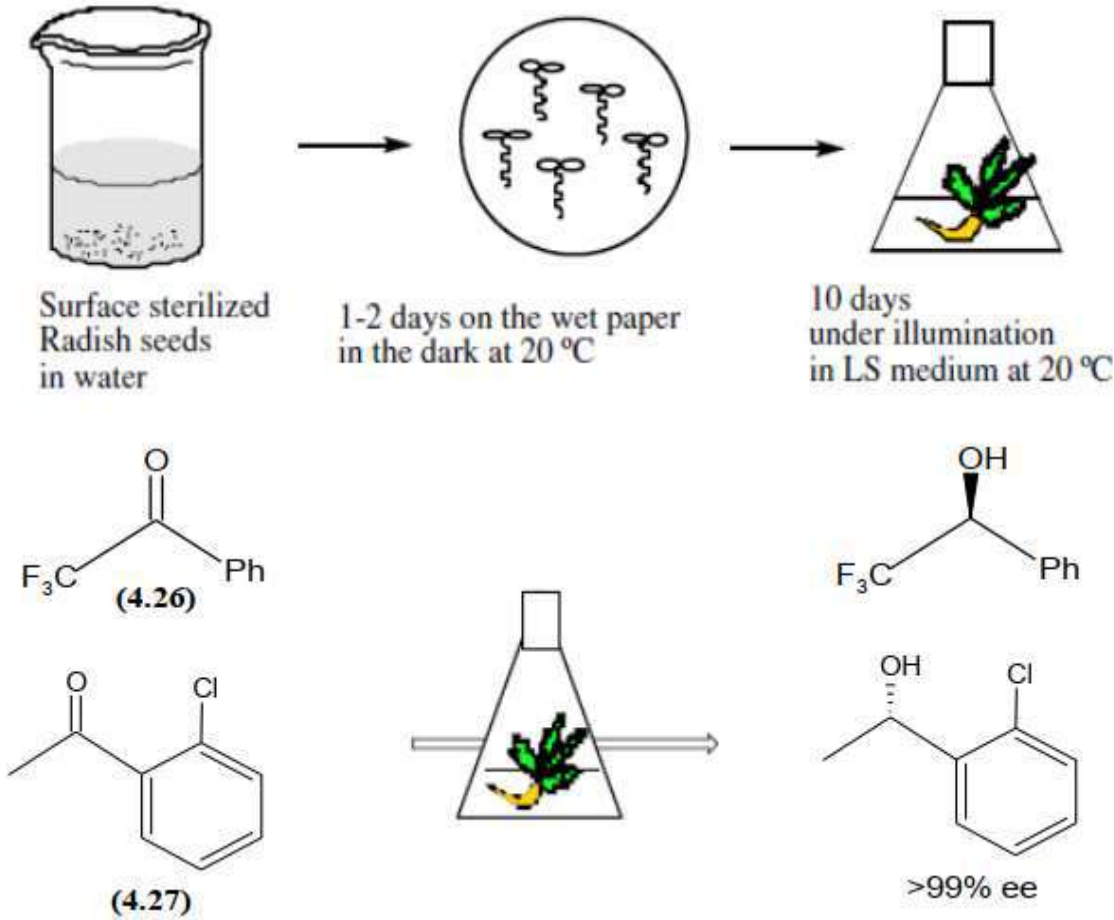
إستعمل كذلك (*Sokat - Dajana Gaso*) وزملاءه عام 2014م أنسجة لنباتات مختلفة مثل التفاح (*Malus pumila*) و الجزر (*Daucus carota*) و الخيار (*Cucumis sativus*) و البصل (*Allum cepa*) و البطاطا (*Solanum tuberosum*) والفجل (*Raphanus sativus*) لتحضير كحولات أروماتية كيرالية انطلاقا من الأستيتوفينون ومشتقاته بمردود جيد ونقاوة بصرية (ee = 80 - 98%) الشكل (12.iii) [38].



الشكل 12.iii: الإرجاع اللاتناظري الكيتونات باستخدام أنسجة النبات

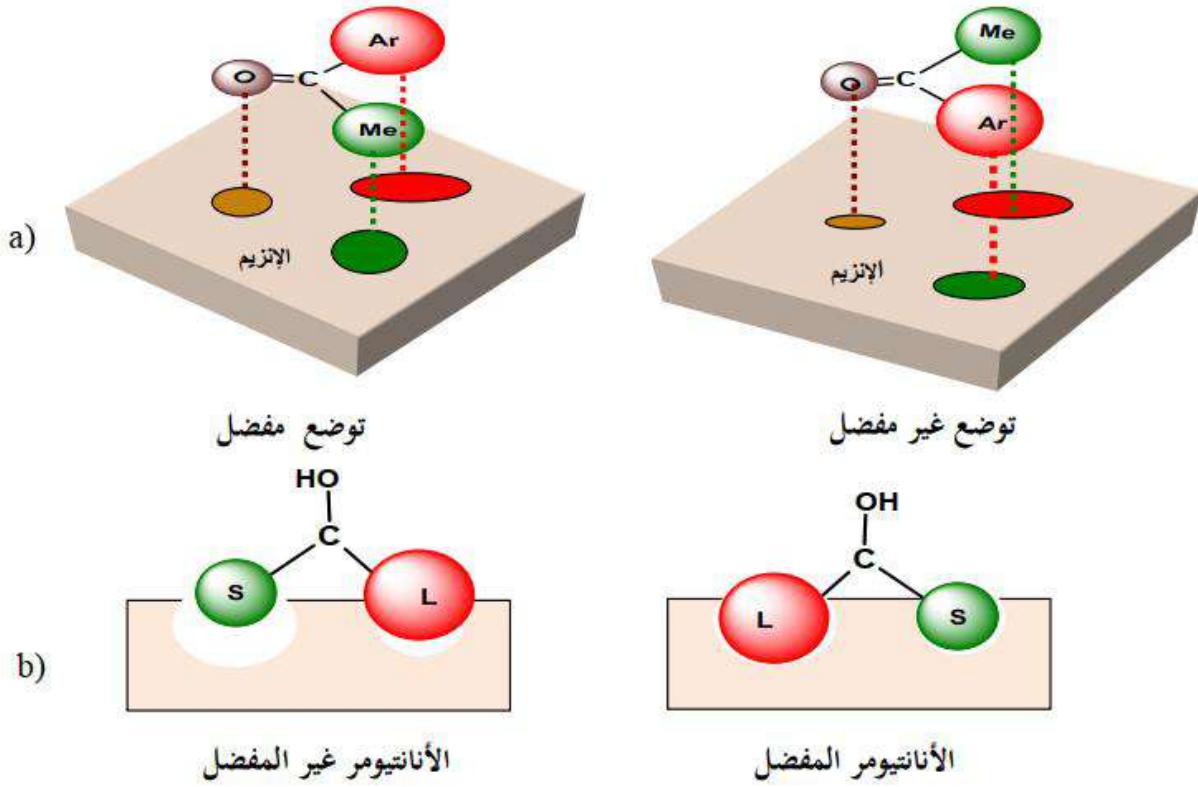
وقد تم تطوير المحفزات البيوكيميائية ذات المصادر النباتية لتحاشي عدم توفرها طول العام وفي جميع مناطق العالم عن طريق إنبات براعم من بذور نباتية في أي وقت من السنة إذا تم توفير الشروط

الملائمة. ونلاحظ ذلك في العمل الذي قام به (Kiyoko Matsuo) وزملاءه عام 2008م حيث إستخدم براعم نبات الفجل (*Raphants sativus L.*) المنتشة مخبريا في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات الأروماتية مثل (4.26) (α,α,α -trifluoroacetophenone) و (4.27) (*o*-chloroacetophenone) إلى الكحولات الأروماتية الكيرالية المقابلة بنقاوة بصرية جيدة (ee>99%) [39].



الشكل 13.iii: الإرجاع اللاتناظري للكيتونات باستخدام براعم الفجل المنتشة مخبريا

تعتبر خميرة الخباز من الإنزيمات، ووفق قاعدة (Kazlauskas) [40]. فإنها تحوي مواقع فعالة بها جيوب توضع فيها المستبدلات في المركب بشكل إنتقائي، مما يسمح ويتيح إرجاع إنتقائي ومن وجه واحد بالنسبة لمجموعة الكربونيل بشكل يؤدي إلى الأنانتيومر المفضل، كما يتضح بالشكل (14.iii(a))، كما إستخدمت هذه القاعدة في فصل المخلوط العنبي للكحولات كما بالشكل (14.iii(b)) [41].



الشكل III.14: الإنتقائية الأناتيومرية لخميرة الخباز *Baker's yeast* في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات

الفصل الرابع

(العملي)

الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للأسيتوفينون ومشتقاته

1.IV-مقدمة:

إن الإرجاع اللاتناظري للكيتونات الأروماتية وبشكل خاص الأسيتوفينون (مثل فنيل كتون) من بين التفاعلات المهمة جدا في التحضير العضوي، حيث تؤدي إلى إنتاج كحولات كيرالية نقية ضوئيا ذات أهمية بالغة في الصناعة والمستخدم في علاج الحالات البسيطة لمرض الزهايمر وإستخدمت نواتج الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأسيتوفينون في تصنيع العديد من الوظائف المختلفة مثل الهاليدات الأمينات، الأسترات والإثيرات، الثيولات و ككاشف كيرالي في تحديد نقاوة الأنانتيومر وفصل الأحماض من المزيج الراسيمي

2.IV-النبات المستخدمة كمحفزات إرجاع بيوكيميائية**1.2.IV-الثوم *Garlic* (الاسم العلمي) *Allium sativum***

نوع نباتي عشبي ثنائي الحول من جنس الثوم من الفصيلة الثومية وتنتشر زراعته في جميع أنحاء العالم، ويتميز بوجود بصلة تحت أرضية تتكون من عدة فصوص، أوراقه شريطية غليظة لها رائحة مميزة نفاذة،



من النادر أن يزهر الثوم في الحقول، لذلك فإن زراعته تعتمد على التكاثر الخضري حيث إن كل فص من فصوصه يعطي نباتاً جديداً ويتشابه كثيرا مع البصل والكراث، والكراث الأندلسي، والثوم المعمر، والبصل الصيني. استخدمه الإنسان منذ أكثر من 7000 سنة، موطنه الأصلي يعود إلى آسيا الوسطى، وكان غذاءً رئيسياً لوقت طويل في منطقة الشرق الأوسط، ويستخدم كالتوابل في آسيا وإفريقيا وأوروبا. كان معروفا عند المصريين القدماء، واستخدم لأهداف الطهي والعلاج

1.1.2.IV-التصنيف العلمي:

التصنيف العلمي	
النطاق:	حقيقيات النوى
المملكة:	النباتات
الشعبة:	البذريات
الشعيبة:	مستورات البذور
الرتبة:	هليونيات Asparagales
الفصيلة:	ثومية Alliaceae
الأسرة:	Allioideae
القبيلة:	Allieae
الجنس:	ثوم Allium
النوع:	مزروع sativum

2.1.2.IV فوائد الثوم

فوائد متعددة نذكر منها:

يحتوي على مادة الألبين التي تعد مادة مضادة ومحاربة للسرطان مثل سرطان القولون والمعدة، بالإضافة إلى مركب الأليسين المتعدد الفوائد ونذكر من فوائده :

خفض نسبة الكوليسترول والدهون الثلاثية بشكل جيد والمحافظة على بقاء سيولة الدم في حالتها الجيدة. دعك المكان المصاب بالثوم عند التعرض لسعات الحشرات أو النحل يعد علاج لتلك الحالة. يقوم بتقوية المناعة كما يقويه من الأمراض المتعلقة بالأمعاء.

2.2.IV-اليقطين (*Cucurbita*) :

نبات اليقطين أو القرع هو نبات ينتمي إلى عائلة القرعيات، وتعد أمريكا الجنوبية موطنه الأصلي، حيث كان يُزرع من قبل سكانها الأصليين لأكثر من 2000 سنة، ولكنه الآن يزرع في جميع المناطق الدافئة حول العالم، ولليقطين أشكال وأحجام وألوان عديدة، فقد تكون طويلة الشكل، كروية، اسطوانية، أو مسطحة، وتتوفر باللون الأبيض، الأصفر، البرتقالي، أو الأخضر.



1.2.2.IV- التصنيف العلمي :

التصنيف العلمي	
المملكة:	النباتات
غير مصنف:	كاسيات البذور
غير مصنف:	ثنائيات الفلقة الحقيقية
غير مصنف:	وردانيات
الرتبة:	القرعيات
الفصيلة:	القرعية
الأسرة:	قرعوات
الجنس:	Cucurbita

2.2.2.IV- فوائد اليقطين للصحة :

غني بالبيتا كاروتين يعد اليقطين أحد أشهر الأطعمة الغنية ببيتا كاروتين التي تعد من المضادات القوية للأكسدة.

ينظم ضغط الدم يحتوي اليقطين على الألياف، والبوتاسيوم، وفيتامين ج، وهي من العناصر الغذائية المفيدة لصحة القلب.

يكافح مرض السكري يساعد اليقطين على السيطرة على مرض السكري، فهو يحتوي على مركبات نباتية موجودة في لب اليقطين وبذوره، من خلال امتصاص الجلوكوز في الأنسجة والأمعاء، وموازنة مستويات الجلوكوز في الكبد.

غني بالألياف يُعد اليقطين مصدراً غنياً بالألياف، فالألياف تساعد على إبطاء معدل امتصاص السكر في الدم، وتعزيز حركة الأمعاء.

3.IV- الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون (1) والكلوروأسيتوفينون (2) باستخدام

اليقطين (a):

1.3.IV- طريقة العمل:

نضع في بيشر سعته 250ml، كمية من الأسيتوفينون 4ml ، ونضيف (4g) من الجلوكوز ثم 20 ml من المحلول المنظم الفوسفاتي (pH=6.5-7) ثم (20g) من اليقطين الطازج المهروس جيدا في

(80ml) من الماء المقطر ثم نقوم برج المزيج باستخدام جهاز وبسرعة (150rpm) ولمدة يوم وعند درجة حرارة تتراوح (20-25°) . وبعد إنتهاء المدة نرشح المزيج الناتج لإزالة بقايا اليقطين الصلبة والتي تغسل بالماء المقطر جيدا (كمية صغيرة) ثم نستخلص الرشاحة باستخدام أيثر البترول (3 x 100ml) ثم يجفف المستخلص باستخدام MgSO₄ اللامائية لإزالة بقايا الماء ثم يفصل المذيب باستخدام المبخر الدوار ،ثم نقوم بتنقية المركب الناتج السائل باستخدام كروماتوغرافيا العمود ومسحوق السيليكا (SiO₂) (n-هكسان/ خلات الإيثيل) ثم نقوم بتحليل الناتج باستخدام طيف تحت الأحمر IR ونحدد نسبة النقاوة الأنانتيوميرية (ee%) باستخدام جهاز البولارومتر الشكل (1.ii) .

في التجربة الثانية نستبدل الأسيتوفينون بالكلوروأسيتوفينون و نتبع نفس الخطوات السابقة.

4.IV- الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون (1) والكلوروأسيتوفينون (2) ومشتقاته باستخدام الثوم(b):

1.4.IV- طريقة العمل:

نضع في بيشر سعته 250ml, كمية من الأسيتوفينون 4ml ، ونضيف (4g) من الجلوكوز ثم 20 ml من المحلول المنظم الفوسفاتي (pH=6.5-7) ثم (20g) من الثوم الطازج المهروس جيدا في (80ml) من الماء المقطر ثم نقوم برج المزيج باستخدام جهاز وبسرعة (150rpm) ولمدة يوم وعند درجة حرارة تتراوح (20-25°) . وبعد إنتهاء المدة نرشح المزيج الناتج لإزالة بقايا الثوم الصلبة والتي تغسل بالماء المقطر جيدا (كمية صغيرة) ثم نستخلص الرشاحة باستخدام أيثر البترول (3 x 100ml) ثم يجفف المستخلص باستخدام MgSO₄ اللامائية لإزالة بقايا الماء ثم يفصل المذيب باستخدام المبخر الدوار ،ثم نقوم بتنقية المركب الناتج السائل باستخدام كروماتوغرافيا العمود ومسحوق السيليكا (SiO₂) (n-هكسان/ خلات الإيثيل) ثم نقوم بتحليل الناتج باستخدام طيف تحت الأحمر IR ونحدد نسبة النقاوة الأنانتيوميرية (ee%) باستخدام جهاز البولارومتر الشكل (1.ii) .

في التجربة الثانية نستبدل الأسيتوفينون بالكلوروأسيتوفينون و نتبع نفس الخطوات السابقة.

5.IV- تحليل النتائج بالنسبة للمركب أسيتوفينون

• تحليل مطيافية تحت الأحمر

بعد إخضاع الناتج (السائل) للمطيافية تحت الأحمر تحصلنا على النتائج وفق الشكل(2.IV)(3.IV) وقارنا بطيف الأسيتوفينون (الشكل 1.IV) فتبين أن طيف الناتج مغاير تماما لطيف هذا الأخير حيث إختفت الحزمة المميزة لمجموعة الكربونيل (1678.00سم⁻¹) وظهور الحزمة العريضة المميزة للوظيفة

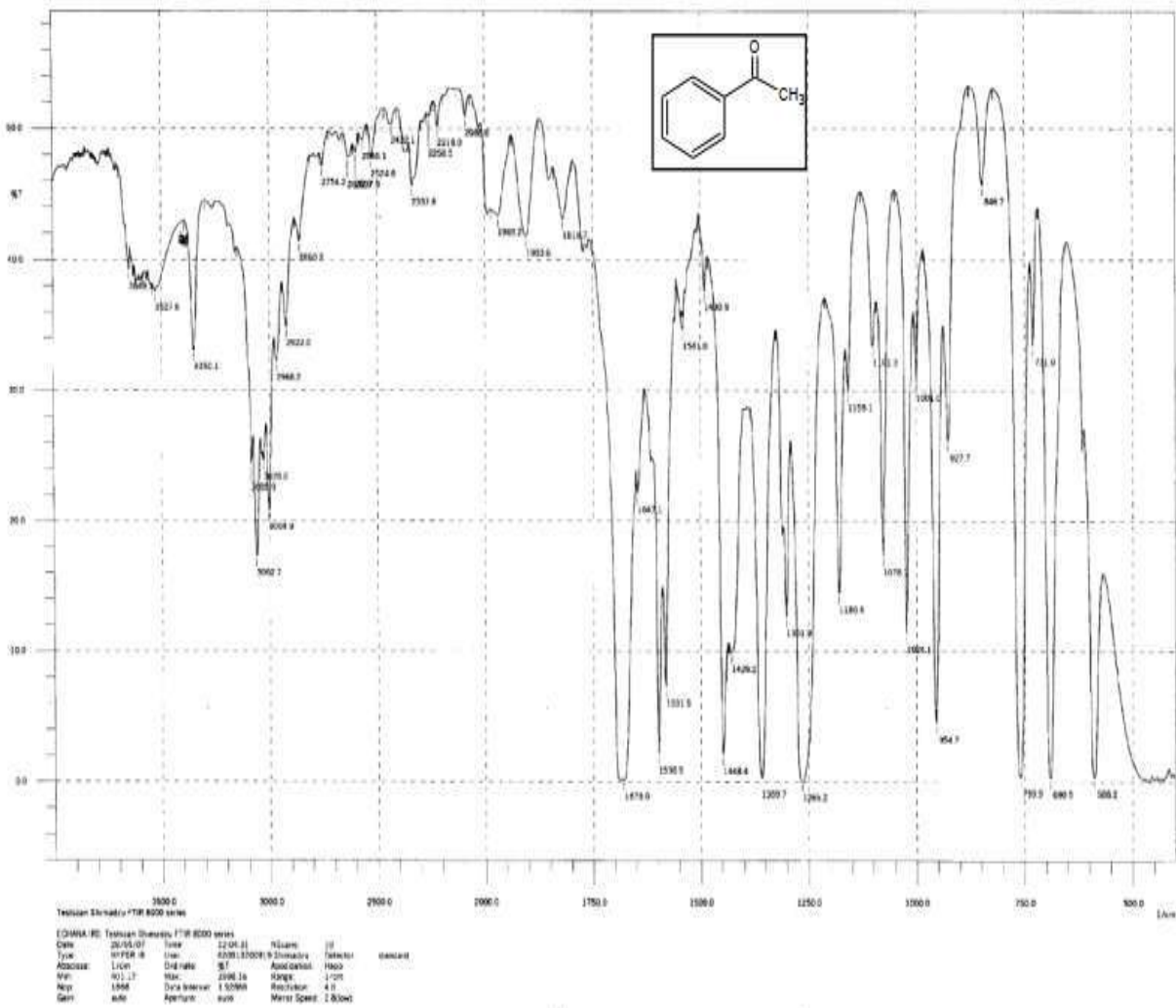
الكحولية (Oh) 3340 - 3060 (KBr Disk , cm^{-1}) V_{max} وهذا يدل على أن مركب الأسيتوفينون قد ارجع إلى الكحول المقابل (- مثل كحول بنزيلي) بهذه الطريقة وفق الشروط المحددة. وزيادة في التأكد من طبيعة المركب الناتج أجرينا تفاعل الكشف عن الكحول (تفاعل الكزانوجيني) وخاصة الكحولات الأولية والثانوية [42]. وفق الخطوات التالية وضعنا في أنبوب إختبار مايلي:

• قطرتين من الكحول الناتج.

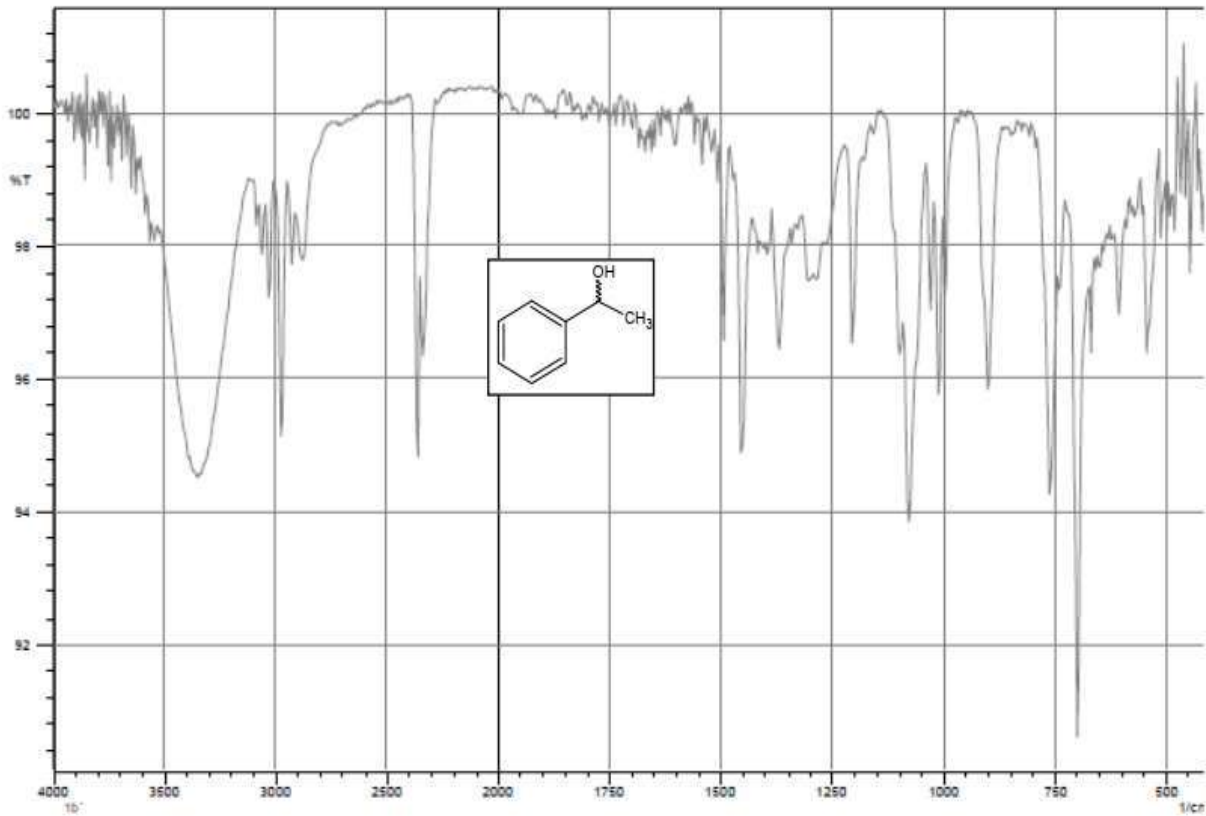
• قطرتين من كبريت الكربون CS_2 .

• قرص صغير من الصودا NaOH

نرج لبضع دقائق ثم نضيف قطرتين من محلول موليدات الألمنيوم نرج ونحمض قليلا (نستعمل حمض كلور الماء المخفف) ثم نستخلص بالكوروفورم فتحول لون هذا الأخير إلى البنفسجي دليلا على أن المركب عبارة عن كحول .

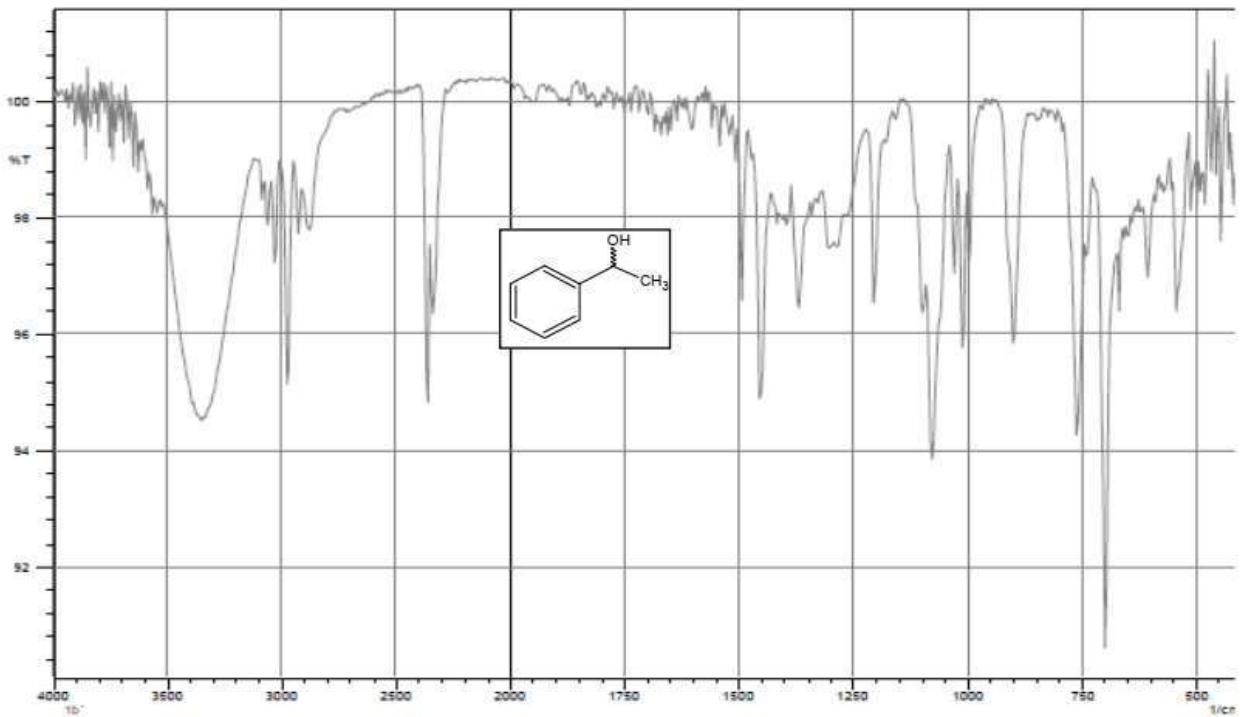


الشكل 1.IV: طيف IR للأسيتوفينون (1)



الشكل 2.IV : طيف IR للمركب فينيل إيثانول phenylethanol (a1)

—



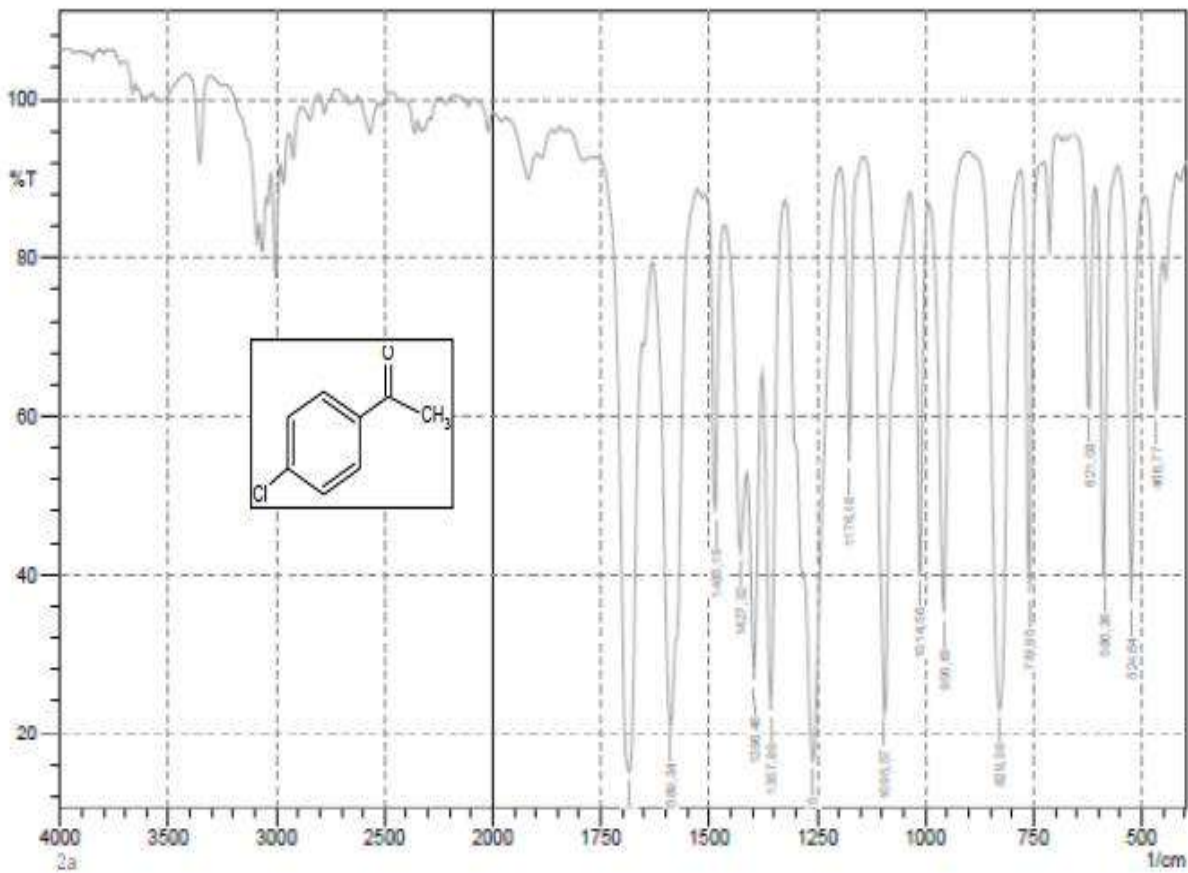
الشكل 3.IV : طيف IR للمركب فينيل إيثانول phenylethanol (b1)

6.IV- تحليل النتائج بالنسبة للمركب كلوروأسيتوفينون:

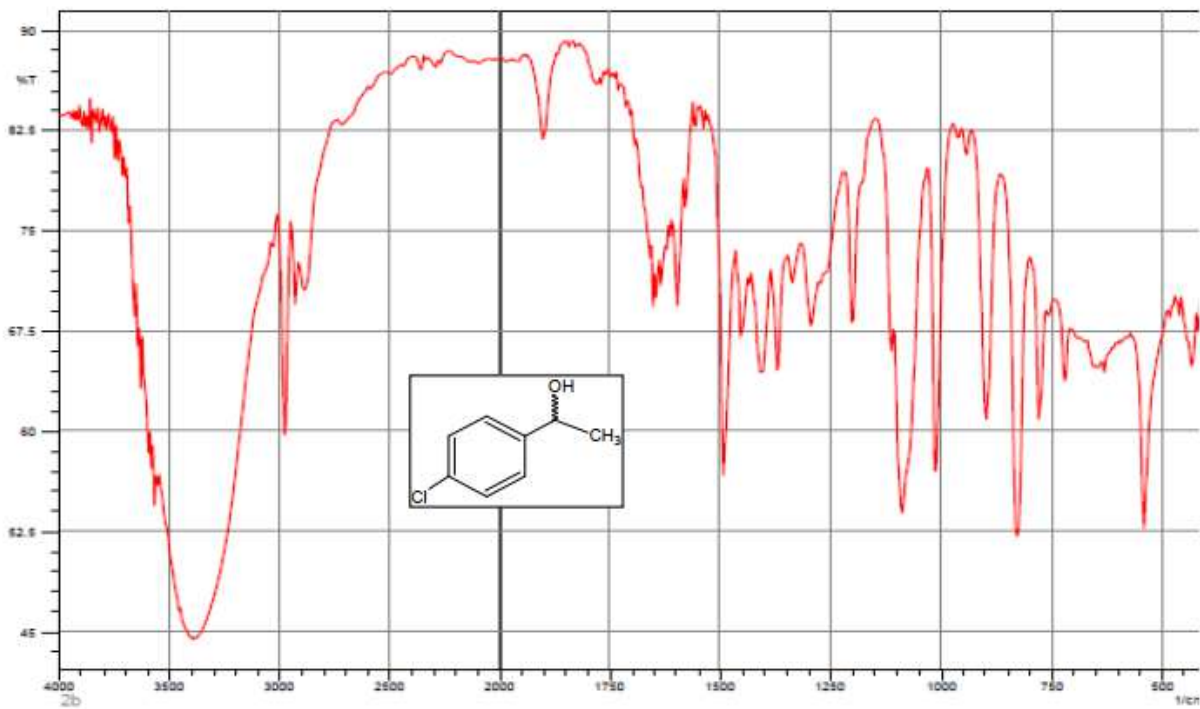
• تحليل مطيافية تحت الأحمر

بالنسبة لطيف تحت الأحمر (cm^{-1} KBr Disk , Vmax الشكل (5.IV) (6.IV) نجد إمتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) عند $3300-3450 \text{ cm}^{-1}$,

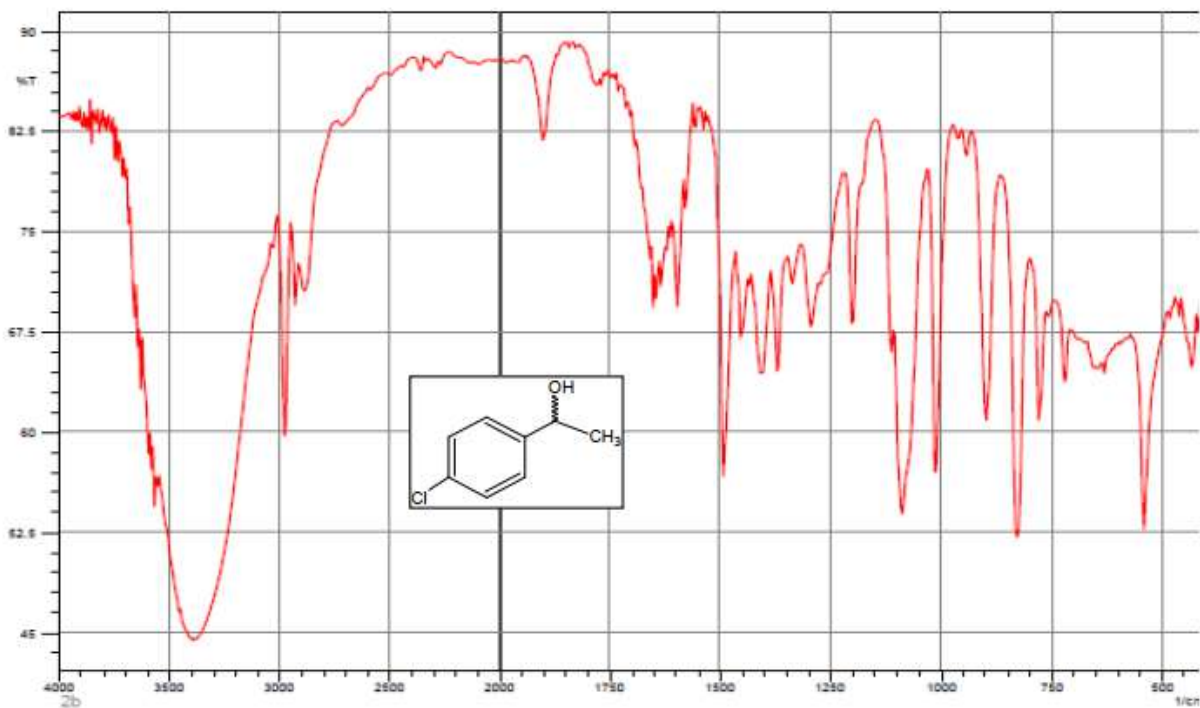
(OH) $3300-3450 \text{ cm}^{-1}$ (Kbr Disk. Vmax), وإختفاء القمة المميزة لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) للمركب بارا كلورو أسيتوفينون الشكل (4.IV) .



الشكل 4.IV: طيف IR كلورو أسيتوفينون (2)



الشكل 5.IV : طيف IR للمركب كلورو فينيل إيثانول Chlorophenylethanol (a2)



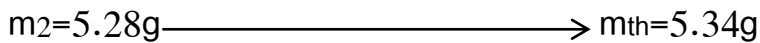
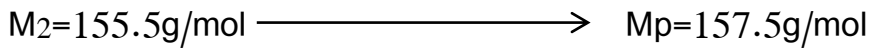
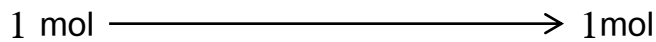
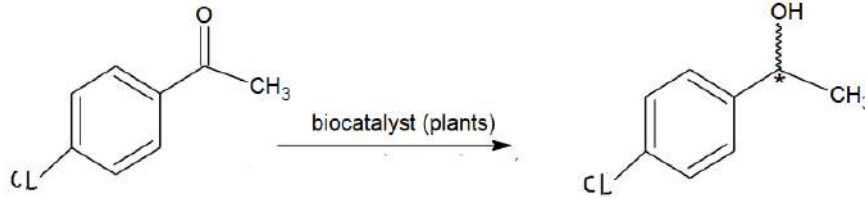
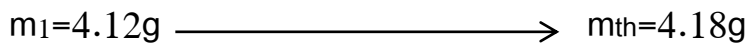
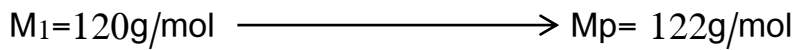
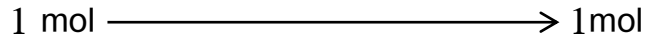
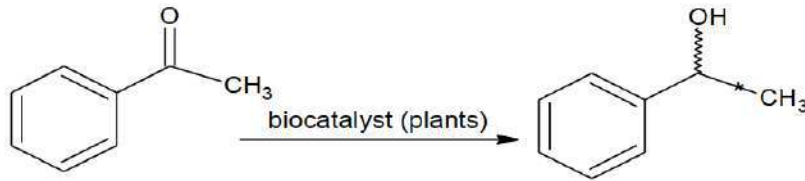
الشكل 6.IV : طيف IR للمركب كلورو فينيل إيثانول Chlorophenylethanol (b2)

✓ حساب مردود التفاعل

مردود التفاعل تم تحديده بقياس حجم الكحول الناتج ومنه قيست كتلته وحسابه وفق العلاقة التالية:

$$R = \frac{m_{\text{exp}}}{m_t} \times 100$$

حيث m_{exp} الكتلة التجريبية بالغرام للكحول الناتج، و m_t الكتلة النظرية للكحول والمحسوبة وفق التفاعل التالي:



$$Ra1 = \frac{m_{\text{exp}}}{m_{th}} = \frac{3.7}{4.18} = 88\%$$

$$Rb1 = \frac{3.2}{4.18} = 76\%$$

$$Ra2 = \frac{4.4}{5.34} = 82\%$$

$$Rb2 = \frac{4.8}{5.34} = 89\%$$

✓ تحديد نسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee%)

حددت نسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee%) باستخدام جهاز قياس دوران الضوء المستقطب (*polarimeter*) من النوع (*Mitscherlich 5400 .Euromex polarimeter PM*) باستخدام تراكيز مئوية من الكحول في المذيب المناسب (الميثانول أو الكلوروفورم) ثم حددت زاوية الدوران المشاهد (α) ومنه تم تحديد زاوية الدوران النوعي للكحول الناتج وفق العلاقة التالية :

$$\text{Specific rotation} = [\alpha]_D^t = \frac{\alpha}{l \times c} \dots (1)$$

$[\alpha]_D^t$ زاوية الدوران النوعي للكحول الناتج.

(t درجة الحرارة المثوية و D طيف مصباح الصوديوم $\lambda_{max}=589\text{mm}$) .

α زاوية الدوران المشاهد و (c) التركيز ب (g/ml) و (l) طول أنبوب المقطاب ب (dm) وبعد تحديد زاوية الدوران النوعي للكحول الناتج حسبت نسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee%) وفق العلاقة التالية:

$$ee\% = \frac{\text{Observed Specific rotation}}{\text{Specific rotation of pure enantiomer}} \times 100 \dots (2)$$

حسب المعطيات التالية : $L=0.01\text{dm}$, $C=5\text{g/ml}$

حسب المرجع الذي أعتدنا عليه : $[\alpha]_D^t \text{ pure} = 45^\circ (c = \frac{5\text{g}}{\text{ml}}, \text{MeOH})$

$$[\alpha]_D^t(a1) = \frac{1.9}{5 \times 10^{-2}} = 38^\circ$$

$$[\alpha]_D^t(b1) = \frac{1.6}{5 \times 10^{-2}} = 32^\circ$$

$$[\alpha]_D^t(a2) = \frac{1.8}{5 \times 10^{-2}} = 36^\circ$$

$$[\alpha]_D^t(b2) = \frac{2.1}{5 \times 10^{-2}} = 42^\circ$$

$$ee\%(a1) = \frac{38}{45} * 100 = 84.44\%$$

$$ee\%(b1) = \frac{32}{45} * 100 = 71.11\%$$

$$ee\%(a2) = \frac{36}{45} * 100 = 80.00\%$$

$$ee\%(b2) = \frac{42}{45} * 100 = 93.33\%$$

✓ حساب الإيناتوميرات R % و S %

$$R\%(a1) = ee\% + \frac{100-ee\%}{2} = 84.44 + \frac{100-84.44}{2} = 92.22\%$$

$$S\%(a1) = 100\% - R\% = 7.78\%$$

$$R\%(b1) = 71.11 + \frac{100-71.11}{2} = 85.55\%$$

$$S\%(b1) = 14.45\%$$

$$R\%(a2) = 80 + \frac{100-80}{2} = 90\%$$

$$S\%(a2) = 10\%$$

$$R\%(b2) = 93.33 + \frac{100-93.33}{2} = 96.66\%$$

$$S\%(b2) = 3.34\%$$

7.IV- ملخص النتائج

جدول النتائج الخاصة بتفاعل الأسيتوفينون (1.IV)

	الكتلة (g)	الأسيتوفينون ب ml	مرافق التفاعل الجلكوز w/v	الزمن (اليوم)	مردود التفاعل (%)	R%	S%	الزيادة في الأنانتيومر (ee%)
اليقطين (a1)	20	4	% 5	1	88	92.22	7.78	84.44
الثوم (b1)	20	4	% 5	1	76	85.55	14.45	71.11

جدول النتائج الخاصة بتفاعل كلوروأسيتوفينون (2.IV)

	الكتلة (g)	الكلوروأسيتوفينون ب ml	مرافق التفاعل الجلكوز w/v	الزمن (اليوم)	مردود التفاعل (%)	R%	S%	الزيادة في الأنانتيومر (ee%)
اليقطين (a2)	20	4	% 5	1	82	90	10	80
الثوم (b2)	20	4	% 5	1	89	96.66	3.34	93.33

الخاتمة

الخاتمة

كان الدافع لاختيارنا هذا البحث هو إثراء وتثمين ما يحيط بنا في بيئتنا (جنوب شرق الجزائر) وفي متناولنا من نباتات تعتبر كمصادر لمحفزات بيوكيميائية.

إستطعنا في عملنا هذا تحقيق جزء مما كنا نصبو إليه والمتمثل في قدرتنا على إرجاع كيتونات بإستخدام نباتات محلية حيث كانت نتائج الإرجاع كالتالي:

أكدت نتائج IR أنه تم إرجاع الكيتون (1) بإستخدام اليقطين وكانت نسبة الزيادة في الأنانثيومير 84.44 % كما تم إرجاعه بإستخدام الثوم وكانت نسبة الزيادة في الأنانثيومير 71.11% ، كما قمنا بإرجاع الكيتون (2) بإستخدام اليقطين وكانت نسبة الزيادة في الأنانثيومير 80% ، كما تم إرجاعه بإستخدام الثوم وكانت نسبة الزيادة في الأنانثيومير 93.33%.

نلاحظ من خلال النتائج السابقة أن هذه الطريقة غير مكلفة بالمقارنة مع الطرق الكيميائية من الناحية المادية إلا أنها تتطلب شروط محددة. ، وبالتالي من أجل تحقق هذه الطريقة بشكل جيد يجب أن تكون لدينا معلومات كافية عن نوع ووفرة الإنزيمات والشروط المطلوبة لتكون بتركيز جيد في النباتات المختارة لكي تكون إختيار جيد كمصدر لمحفزات بيوكيميائية.

المراجع باللغة العربية

- [1] محمد السعيد نجيمي مذكرة دكتوراه 2017 دراسة الأرجاع اللاتناظري للأستيتوفينون و مشتقاته و لكيونات الحاوية على الفوسفور باستخدام محفزات بيوكيميائية و مقارنتها بمحفزات كيميائية PMHS في وجود TBAF ص2
- [17] ن.ن ليبيداف ترجمة الدكتور عيسى مسوح كيمياء وتكنولوجيا التخليق العضوي الأساسي والبتروكيميائي (الجزء الثاني) (دار مير موسكو) (1978) ص312

المراجع باللغة اللاتينية

- [2]. J. H. van't Hoff, Bull. Soc. Chim. France (1875) .23.p295.
- [3]. L.C.Pasteur Acad.sci (1848) .26 p.535-538
- [4]. M . Larsson . Natural Products from Nonracemic Building Blocks . Synthesis of Pine Sawfly Pheromones . Doctoral Thesis. ISBN: 91-7283-952-X
Universitetsservice US AB,Stockholm(2005) p 9-10
- [5]. J. A. Le Bel, Bull. Soc. Chim. France (1874). 22. p337.
- [6]. Eliel, E. L.; Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962), McGraw-Hill Book Company, Inc.,New York.
- [7]. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Stereochemistry of Organic Compounds, (1994),Wiley, New York.
- [8]. Lord Kelvin; Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light, (1904),C.J. Clay and Sons, Cambridge University Press Warehouse, London
- [9]. McConathy, J.; Owens M.J. Stereochemistry in Drug Action, J. Clin. Psychiat.(2003) 5(2), 70-3
- [10]. D.John.Roberts ,C.Marjorie.Caseriochimie organique moderne (1984) Inter Edition/Paris p 430-32
- [11]. R. S. Shallenberger, Taste recognition chemistry, Pure Appl. Chem. (1997), 69,p 659-66
- [12]. Sheldon, R.A. Chirotechnology: Designing economic chiral syntheses. J. Chem. Technol. Biotechnol., (1996), p14

- [13]. E. Brenna, C. Fuganti and S. Serra, Enantioselective perception of chiral odorants *Tetrahedron:Asymmetry* (2003). 14,p, 1–42.
- [14]. H. Caner , E.Groner, L.Levy, I.Agranat. *Drug Discov. Today* (2004), 9, p, 105-10
- [15]. C.Vollhardt, N.E.Schore .*Traité de chimie organique* (1999), p,294-295
- [16]. Alan Dove Redesigner drugs *Nature Biotechnology*. (2004)22, p,953 –57
- [18]. F.A.Cary et R.J.Sundberg .*Chimie organique* , tome 2, 3eéd DeBoeck , Paris,(1997).p 219-69
- [19]. A.Kirrmann, J.Cantacuzen et P.Duhamel, *Chimie organique tome 1,OPU.ALGER* ,(1984),p22
- [20]. Wandrey, C.; Liese, A.; Kihumbu, D. *Industrial biocatalysis: past, present, and future. Organic Process Res. Dev.* (2000), 4 , p,286–90.
- [21]. Faber, K. *Biotransformations. In Organic Chemistry: A Textbook, 3rd Ed.;* SpringerVerlag: Berlin, Germany, (1997). ISBN 978-3-540-61688-7
- [22]. R. Azerad ; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1995), 132,p, 17-51
- [23]. K. Omata, S.Aoyagi and K. Kabuto .*Tetrahedron: Asymmetry* (2004).15 p, 2351-56.
- [24]. Koeller, K.M.; Wong, C.H. *Enzymes for chemical synthesis. Nature*, (2001), p, 232-40.
- [25]. Marc Denis , *Biochimie Structurale* , UNIVERSITE DE RENNES I 2007-2008.p,58
- [26]. Andr´es Illanes *Enzyme BiocatalysisPrinciples and Applications* . Springer Science + Business Media B.V. (2008) ISBN 978-1-4020-8360-0 p37
- [27]. Lehninger A *Biochemistry*. Worth Publ Inc, New York, (1970), p, 833
- [28]. http://www.bio.miami.edu/dana/pix/protein_structure.jpg 3/03/2019
- [29]. Jeremy M Berg, John L Tymoczko, and Lubert Stryer *Biochemistry*, 5th edition . New York: W H Freeman; (2002).ISBN-10: 0-7167-3051-0.
- [30]. a) K. Nakamura et al. *Recent developments in asymmetric reduction of ketones with biocatalysts;**Tetrahedron Asymmetry* (2003). 14.p,2659–81
- b) Paul T .Anastas et John C.Warner , *Green Chemistry : Theory and Pranctice* ; Oxford University Press .New York , (1998).
- [31]. J. A. R. RODRIGUES et al.: *Asymmetric Reduction of Carbonyl Compounds, Food Technol. Biotechnol.* 42 (4) (2004),p, 295–303
- [32]. Matsuda, T.; Yamagishi, Y.; Koguchi, S.; Iwai, N.; Kitazume, T. *Tetrahedron Lett.* (2006), 47, p,4619–22

- [33]. Zhu, D.; Yang, Y.; Hua, L. Stereoselective Enzymatic Synthesis of Chiral Alcohols with the Use of a Carbonyl Reductase from *Candida magnoliae* with Anti-Prelog Enantioselectivity *J. Org. Chem.* (2006), 71, p, 4202–5
- [34]. Ei-Zahab, B.; Donnelly, D.; Wang, P. Particle-tethered NADH for production of methanol from CO₂ catalyzed by coimmobilized enzymes: *Biotechnol. Bioeng.* (2008), 99, p, 508–14.
- [35]. Zelinski, T.; Kula, M.-R.: A kinetic study and application of a novel carbonyl reductase isolated from *Rhodococcus erythropolis*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1994), 2, p, 421–428.
- [36]. Mertens, R.; Greiner, L.; van den Ban, E. C. D.; Haaker, H. B. C. M.; Liese, Practical applications of hydrogenase I from *Pyrococcus furiosus* for NADPH generation and regeneration *A. J. Mol. Catal. B: Enzym.* (2003), 24–25, p, 39–52.
- [37]. Kandarpa Phukan, Nirada Devi: Biocatalytic Preparative Method of Asymmetric Alcohols Using *Lycopersicon esculentum* (Tomato) *Int. J. ChemTech Res.* (2012), 4(1), p, 203-7
- [38]. Zhong-Hua Yang Email author Rong Zeng Gai Yang Yu Wang Li-Zhen Li Zao Sheng Lv Man Yao Bin Lai; Asymmetric reduction of prochiral ketones to chiral alcohols catalyzed by plants tissue. *Microbiol Biotechnol* (2008), 35, p, 1047-51
- [39]. K. Matsuo et al. / Asymmetric reduction of ketones with a germinated plant: *Tetrahedron Asymmetry* 19 (2008), p, 157–59
- [40]. R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia. *J. Org. Chem.* (1991), 56, p, 2656–65.
- [41]. a) V. G. Fernández, R. Brieva, V. Gotor, . Lipases: Useful biocatalysts for the preparation of pharmaceuticals: *Journal of molecular catalysis .B :Enzymatic.* (2006) 40(3-4), p, 111-20.
- [42]. L. Kobel, travaux pratiques d'analyse qualitative. MASSON, Paris (1970) p, 57, 8